



HAL
open science

L'endométriose, place de la phytothérapie et du conseil à l'officine

Amandine Paolini

► **To cite this version:**

Amandine Paolini. L'endométriose, place de la phytothérapie et du conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04147208

HAL Id: dumas-04147208

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04147208>

Submitted on 30 Jun 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

L'Endométriose, place de la Phytothérapie et du conseil à l'officine

Thèse

Présentée à la faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Amandine PAOLINI

Soutenue le 10 février 2023

Président du jury :

Professeur Sébastien BERTOUT – Professeur des Universités

Directeur de thèse :

Docteur Frantz BOUSQUET – Docteur en Médecine - Gynécologue obstétricien

Assesseur :

Docteur Chantal MARION - Docteur Es.Sciences Pharmaceutiques

REMERCIEMENTS

Tout d'abord merci à, Monsieur Sébastien BERTOUT, Président du jury, pour ses enseignements en parasitologie à la faculté de Pharmacie de Montpellier. Mais aussi pour avoir accepté de m'accompagner sur cette thèse.

Merci au Docteur Frantz BOUSQUET, Directeur de jury, pour m'avoir aidé, suivi et épaulé tout au long de la thèse. L'endométriase est au cœur de votre métier, j'ai beaucoup apprécié partager avec vous un petit bout de votre passion.

A Madame Chantal MARION, vous m'avez aidé à trouver ce sujet de thèse, vous m'avez fait confiance et soutenu tout au long de celle-ci. Merci à vous pour cela. Avec Monsieur LETESSIER vous m'avez ouvert les portes du Droguier de la faculté de pharmacie de Montpellier, c'est un honneur de pouvoir y présenter ma thèse.

A ma famille, Papa, Maman, Annaëlle, Alexandre et Ister (sans oublier les copains de compagnies : Roocky, Falco, Hoxan, Gracy, Pepsy, Geraldine, Galinette, Griotte et NY). Merci Papa et Maman de veiller depuis que nous sommes nés à nous garantir un bel avenir, de nous avoir toujours fait passer en priorité même dans les moments difficiles. Aussi un grand merci pour votre amour inconditionnel. Merci Didi, pour ton soutien dans mes études et cette thèse, j'espère qu'elle te plaira. Merci Pépé et Mémé pour avoir toujours suivi mon parcours scolaire et universitaire.

Tom, à notre histoire qui a commencé en 2^{ème} année pharma et qui se poursuivra demain en Nouvelle Calédonie. Toi qui, m'écoutes, me reconforte, me soutient quotidiennement, m'aime à travers toutes épreuves. Toutes nos aventures pharma, l'inté... ça paraît fou pour nous qui sommes très très mauvais danseurs mais finalement il a fallu une danse d'inté pour se rencontrer et jamais se quitter. On n'oublie pas les skis pharma, les soirées, nos moments à ton studio, les derniers TP d'homéo ensemble à en pleurer de rire, les semaines révisions, la salle pouch... Verassy faisait moins peur à tes côtés ! Partenaire de fac et de vie, la réussite de mes études c'est aussi beaucoup grâce à toi, MERCI.

A la famille de Tom, Christine, Frantz, Antoine, Arthur, Oslo mais aussi à Michèle, aux Jacky's, aux Puigsegur et aux Rodier, merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre famille et de m'avoir toujours encouragé durant la rédaction de cette thèse.

Merci à la belle équipe de la pharmacie des Matelles, Cécile, Elise, Valérie, Yona et Karine, qui m'a fait naître en tant que pharmacienne. Vous m'avez donné le courage nécessaire pour débiter cette nouvelle aventure.

Merci à mes amis ; ma Vick Rica la meilleure chanteuse mais surtout ma meilleure amie, Amélie alias ma sœur poireau, la Légion qui a rendu mes 6 ans de pharma inoubliables, les Movies Girls qui m'ont fait vivre une année de monôme gravée à vie, la « Famille » qui comptez maintenant parmi mes amis, Fabien, Dougy et Julio des Sables qui me font rire aux éclats... MERCI.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 : L'endométriase, une pathologie d'actualité	2
I- Quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital de la femme.....	2
I.1. Anatomie de la femme	2
I.2. Physiologie des cycles menstruels de la femme.....	3
II- Qu'est-ce que l'endométriase.....	8
II.1. Comprendre l'endométriase.....	8
II.2. Symptomatologie	14
II.4. Prise en charge et traitements alternatifs disponibles de nos jours.....	18
III- L'endométriase, une pathologie d'enjeu majeur aujourd'hui.....	28
III.1. L'endométriase, une pathologie d'actualité	28
III.2. L'endométriase, vers un diagnostic simplifié pour les professionnels de santé comme pour le patient.....	31
Chapitre 2 : La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'endométriase	35
I. Gattilier – <i>Vitex agnus-castus</i> (L.1753).....	35
I.1. Historique.....	35
I.2. Description botanique et partie utilisée	36
I.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Gattilier dans la prise en charge de l'endométriase	37
I.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	37
II. Curcuma – <i>Curcuma Longa</i> (L.).....	40
II.1. Historique.....	40
II.2. Description botanique et partie utilisée	41
II.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Curcuma dans la prise en charge de l'endométriase	41
II.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	43
III. Camomille Romaine – <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	46
III.1. Historique.....	46
III.2. Description botanique et partie utilisée	46
III.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Camomille romaine dans la prise en charge de l'endométriase	47
III.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	49
IV. Coriandre – <i>Coriandrum sativum</i> L.1753.....	51
IV.1. Historique.....	51
IV.2. Description botanique et partie utilisée	52
IV.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Coriandre dans la prise en charge de l'endométriase.....	52
IV.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	53

V. Pin maritime- <i>Pinus pinaster</i> Aiton, 1789	54
V.1. Historique.....	54
V.2. Description botanique et partie utilisée.....	55
V.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Pin maritime dans la prise en charge de l'endométriose	55
V.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	57
<i>Chapitre 3 : Conseils à l'officine, vers une prise en charge globale et optimisée de la pathologie</i>.....	59
I. Le pharmacien et son équipe officinale, acteurs importants dans la prise en charge.....	59
I.1. Prise en charge de l'endométriose, pharmacologie des cibles pharmaceutiques utilisées contre l'endométriose.....	59
I.2. Traitements de l'endométriose associée à l'infertilité.....	73
II. Point sur les outils disponibles en officine pour une meilleure approche de l'endométriose.....	78
II.1. Quelques derniers articles et nouveautés publiées autour de l'endométriose.....	78
II.2. Quelques aides pour une meilleure prise en charge de l'endométriose à l'officine	80
<i>CONCLUSION</i>.....	85
<i>Bibliographie</i>	1

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 : L'endométriase, une pathologie d'actualité	2
I- <u>Quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital de la femme</u>.....	2
I.1. Anatomie de la femme	2
I.2. Physiologie des cycles menstruels de la femme.....	3
II- <u>Qu'est-ce que l'endométriase</u>.....	8
II.1. Comprendre l'endométriase.....	8
II-1.1 Définition	8
II-1.2 Processus physiopathologique de l'endométriase	9
II-1.3 Facteurs de risque à l'endométriase	11
II.2. Symptomatologie	14
II.4. Prise en charge et traitements alternatifs disponibles de nos jours.....	18
II-4.1 Acupuncture.....	18
II-4.2 L'Homéopathie et Aromathérapie.....	20
II-4.3 Lutte contre le stress oxydatif	22
II-4.4 L'alimentation.....	24
II-4.5 Activité physique et sportive.....	25
III- <u>L'endométriase, une pathologie d'enjeu majeur aujourd'hui</u>.....	28
III.1. L'endométriase, une pathologie d'actualité	28
III.2. L'endométriase, vers un diagnostic simplifié pour les professionnels de santé comme pour le patient.....	31
Chapitre 2 : La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'endométriase	35
I. <u>Gattilier – Vitex agnus-castus (L.1753)</u>.....	35
I.1. Historique.....	35
I.2. Description botanique et partie utilisée	36
I.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Gattilier dans la prise en charge de l'endométriase	37
I.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	37
II. <u>Curcuma – Curcuma Longa (L.)</u>.....	40
II.1. Historique.....	40
II.2. Description botanique et partie utilisée	41
II.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Curcuma dans la prise en charge de l'endométriase	41
II.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	43
III. <u>Camomille Romaine – Chamaemelum nobile (L.) All.</u>	46
III.1. Historique.....	46
III.2. Description botanique et partie utilisée	46
III.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Camomille romaine dans la prise en charge de l'endométriase	47
III.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	49

IV. <u>Coriandre – <i>Coriandrum sativum</i> L.1753</u>	51
IV.1. Historique.....	51
IV.2. Description botanique et partie utilisée.....	52
IV.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Coriandre dans la prise en charge de l'endométriose.....	52
IV.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	53
V. <u>Pin maritime- <i>Pinus pinaster</i> Aiton, 1789</u>	54
V.1. Historique.....	54
V.2. Description botanique et partie utilisée.....	55
V.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Pin maritime dans la prise en charge de l'endométriose.....	55
V.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine.....	57

Chapitre 3 : Conseils à l'officine, vers une prise en charge globale et optimisée de la pathologie..... **59**

I. <u>Le pharmacien et son équipe officinale, acteurs importants dans la prise en charge</u>	59
I.1. Prise en charge de l'endométriose, pharmacologie des cibles pharmaceutiques utilisées contre l'endométriose.....	59
I-1.1 Traitements antalgiques de la dysménorrhée.....	59
⇒ Le paracétamol	60
⇒ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	60
⇒ Traitements antalgiques de l'endométriose en cas de désir de grossesse et/ou insuffisance et/ou contre-indications thérapeutiques du paracétamol et des AINS.	62
I-1.2 Traitements hormonaux dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse	62
<u>Traitement hormonal de première intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :</u>	63
⇒ La contraception oestroprogestative	63
⇒ Pose d'un système intra-utérin au lévonorgestrel (stérilet hormonal) (84)(85)	66
<u>Traitement hormonal de deuxième intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :</u>	68
⇒ Contraception microprogestative au désogestrel (87) (88)	68
⇒ Implant à étonogestrel, implant sous cutané à longue durée d'action libérant un progestatif (89)(90)	69
⇒ Diénoest, hormone à effet progestatif	70
<u>Traitement hormonal de troisième intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :</u>	71
⇒ Analogue de la gonadolibérine (GnRH) (93)(94)(95)(96)	71
⇒ Le DANATROL® (danazol) (97)(98)(99):	72

I.2.	Traitements de l'endométriose associée à l'infertilité.....	73
	<u>Stimulation ovarienne simple par CLOMID® ou PERGOTIM® (104) :</u>	73
	<u>Zoom sur l'insémination artificielle (105):</u>	74
	<u>Zoom sur la FIV (109)(110):</u>	75
	<u>Traitement chirurgical</u>	76
II.	<u>Point sur les outils disponibles en officine pour une meilleure approche de l'endométriose</u>	78
II.1.	Quelques derniers articles et nouveautés publiées autour de l'endométriose.....	78
II.2.	Quelques aides pour une meilleure prise en charge de l'endométriose à l'officine	80
II.2.1)	Exemple d'un cas de comptoir	80
II.2.2)	Prévenir, informer et accompagner	83
	<i>CONCLUSION</i>	85
	<i>Bibliographie</i>	1

Table des illustrations

Figure 1: coupe frontale des organes génitaux féminin (1)	2
Figure 2: Axe hypothalamo-hypophysaire de la régulation hormonale des cycles menstruels (3)	3
Figure 3 : Évolution des follicules dans l’ovaire aux cours d’un cycle menstruel (3)	4
Figure 4 : Zoom sur un follicule en croissance (3)	5
Figure 5 : Évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel (4)	6
Figure 6: Évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel suite (4)	7
Figure 7 : Localisation des fragments endométriaux ectopiques (6)	8
Figure 8 : Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu (14)	13
Figure 9: Symptômes de l'endométriose (6)	14
Figure 10: Tableau des correspondances des différentes échelles d'évaluation de la douleur publié par la HAS (16)	15
Figure 11: Échelle d'évaluation de la qualité de vie HEALTH PROFILE 5 (17)	16
Figure 12 : Arbre décisionnel soins de première intention de l’endométriose – CNGOF (15)	17
Figure 13: Arbre décisionnel soins de deuxième intention de l’endométriose – CNGOF (15)	17
Figure 14: Tableau de résultats des mesures de douleurs par échelle analogique avant, pendant et après avoir effectué une séance d'acupuncture (19)	19
Figure 15 : Tableau comparatif des résultats de l'étude sur l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D ou huile de poissons VS placebo dans le cadre de la gestion de la douleur des femmes atteintes d'endométriose(28)	24
Figure 16: Comparaison de l'intensité des dysménorrhées entre le groupe d'étude et le groupe témoin sur 2 cycles menstruels consécutifs (30)	25
Figure 17: Comparaison de la durée des dysménorrhées entre le groupe d'étude et le groupe témoin sur 2 cycles menstruels consécutifs (30)	26
Figure 18 : Tableau de synthèse des 5 axes d'action du gouvernement dans la lutte contre l'endométriose, stratégie nationale 2022-2025 (33)	29
Figure 19: Affiche information ministère des Solidarités et de la Santé(34)	30
Figure 20: Campagne information #Endométriose ministère des Solidarités et de la Santé (34)	30
Figure 21 : ENDOTEST® Diagnostic (37)	32
Figure 22 : Présentation de l'algorithme DEVA (43)	34
Figure 23 : Photo du fruit du gattilier appelé "poivre des moines" (48)	36
Figure 24 : Inflorescences du Gattilier (48)	36
Figure 25: Fleurs et feuilles du Gattilier (48)	36
Figure 26 : Photo du Gattilier (49)	37
Figure 27 : Complément alimentaire Gattilier, Arkopharma (51)	37
Figure 28 : Complément alimentaire ErgyFemina, Nutergia (52)	38
Figure 29 : Illustration schématique du Curcuma : fleur, rhizome, feuille (53)	40
Figure 30 : Photo d'un rhizome de curcuma (53)	41
Figure 31 : Schéma de synthèse de l'action du curcuma (54)	43
Figure 32 : Complément alimentaire Arkopharma-Curcuma et pipérine (56)	44
Figure 33 : Complément alimentaire Curcuma Prescription Nature (57)	45
Figure 34 : Image de la Camomille romaine en vue rapprochée (58)	46
Figure 35 : Illustration de la Camomille romaine (59)	47
Figure 36 : Résultats de l'étude sur l'effet de l'apigénine sur la prolifération des lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7.(61)	47
Figure 37 : Résultats de l'étude sur l'effet de l'apigénine sur l'apoptose des lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7. (61)	48

Figure 38 : Résumé de l'action de l'apigénine sur les lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7. (61)	49
Figure 39 : Laboratoire IPHYM, Camomille romaine (62)	49
Figure 40 : Illustration de la coriandre(63)	51
Figure 41 : Illustration du fruit entier et moulu de la coriandre(63)	52
Figure 42 : Huile essentielle de coriandre PRANAROM(67)	53
Figure 43 : Photo de Pins maritimes (68)	54
Figure 44 : Photo aiguilles Pin maritime (68)	54
Figure 45 : Photo de l'écorce du Pin maritime (68)	55
Figure 46 : Molécule de Pycnogenol®(70)	55
Figure 47 : Tableau de résultat de l'étude sur l'action du Pycnogénol® pour le traitement de la douleur liée à l'endométriose par rapport à un traitement oestroprogestatif (70)	56
Figure 48 : Laboratoire DYNVEO Pycnogénol®(71)	57
Figure 49 : Mécanisme d'action des AINS (76)	61
Figure 50 : Tableau des différents contraceptifs en fonction de leur génération (HAS) (15)	63
Figure 51 : Mode d'action des COEP (81)	64
Figure 52 : Illustration d'un DIU au levonorgestrel (86)	66
Figure 53 : Mise en place d'un implant contraceptif à étonogestrel (91)	69
Figure 54 : Présentation médicament SAWIS gé(92)	70
Figure 55 : illustration des étapes de l'insémination artificielle(106)	74
Figure 56 : Endometriosis fertility index Adamson et Pasta - 2010 (112)	77

INTRODUCTION

L'endométriose, une pathologie longtemps taboue et méconnue, s'immisce au cœur des préoccupations actuelles. C'est l'objectif de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose (2022-2025) lancée par le gouvernement français le 1^{er} janvier 2022 : **faire de l'endométriose un sujet de santé publique.**

L'endométriose est une **maladie chronique, hormono-dépendante** et affectant près de 10 % des femmes en âge de procréer dans le monde. Cela représente 1,5 à 2,5 millions de femmes en France. Les patientes atteintes doivent donc vivre avec une maladie de longue durée, potentiellement évolutive et surtout douloureuse, ce qui affecte leur vie au quotidien. En plus de ces **douleurs chroniques très invalidantes**, l'endométriose peut s'accompagner d'une hypofertilité, voir d'une stérilité.

Pendant très longtemps, l'endométriose, trop peu connue ou prise au sérieux, a fait de **nombreuses victimes en silence**. Le délai diagnostique de l'endométriose est en moyenne de 8 ans encore aujourd'hui. Les objectifs de santé publique actuels s'orientent désormais vers un **diagnostic éclairé, juste et rapide de l'endométriose pour toutes les femmes concernées** sur le territoire Français.

S'en suit comme pour toutes pathologies chroniques, une **prise en charge globale et personnalisée de la patiente.**

Pendant l'Antiquité, l'endométriose ou du moins ce qui était décrit comme endométriose, était traitée à l'aide de plantes médicinales. Cette pratique reste d'actualité, **la phytothérapie** fait partie intégrante des **soins de supports** qui peuvent être proposés à une patiente atteinte d'endométriose. Ces plantes médicinales, pour la plupart à actions anti-inflammatoires ou hormonales, peuvent représenter une aide précieuse pour contenir la douleur quotidienne d'une femme atteinte d'endométriose. Les soins de supports sont nombreux : la kinésithérapie, le yoga, l'acupuncture, ... Ils peuvent aussi être proposés pour pallier les effets secondaires induits par certains traitements, ou encore, pour trouver une aide et un réconfort tant physique que mental dans ce **combat quotidien contre la douleur.**

A l'heure où l'endométriose se présente comme véritable enjeu de santé publique, il est intéressant de **s'interroger sur la place que pourrait avoir la phytothérapie, une médecine naturelle et douce dans l'accompagnement de la prise en charge de la patiente atteinte d'endométriose.**

Divers acteurs ont un rôle à jouer autour de la prise en charge, de l'accompagnement ou de la recherche sur l'endométriose.

Le pharmacien d'officine et l'équipe officinale dans son ensemble, par leur connaissance du médicament, de la pathologie, font partie des acteurs clés pour faire de l'endométriose une pathologie : « connue de tous et accessible à tous ». Faire de la prévention autour de cette pathologie encore trop peu comprise auprès des nombreux patients touchés de près ou de loin par l'endométriose.

On peut se demander **quel rôle a l'officine dans la stratégie actuelle de santé publique autour de l'endométriose.** Comment celle-ci peut-elle contribuer à améliorer la prise en charge autour de l'endométriose ? Enfin, face à une pathologie très invalidante et chronique, quels bénéfices a la phytothérapie en soin de support de l'endométriose ?

Chapitre 1 : L'endométriose, une pathologie d'actualité

I- Quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'appareil génital de la femme

I.1. Anatomie de la femme

La femme présente des organes génitaux conçus pour procréer, ils sont classés en deux catégories :

- Les organes génitaux externes, visibles (les lèvres, petites et grandes, le clitoris, le méat urinaire et l'hymen)
- Les organes génitaux internes, situés à l'intérieur du corps (ex : vagin, ovaires...)

Plus en détails, **les organes génitaux internes** :

Ils évoluent au cours de la vie de la femme en âge de procréer et vont être rythmés par les variations hormonales au cours des cycles menstruels.

On retrouve parmi eux dans l'ordre, le vagin **1**, le col de l'utérus **2**, l'utérus **3**, les ovaires **4**, les trompes de Fallope **5** .(1)

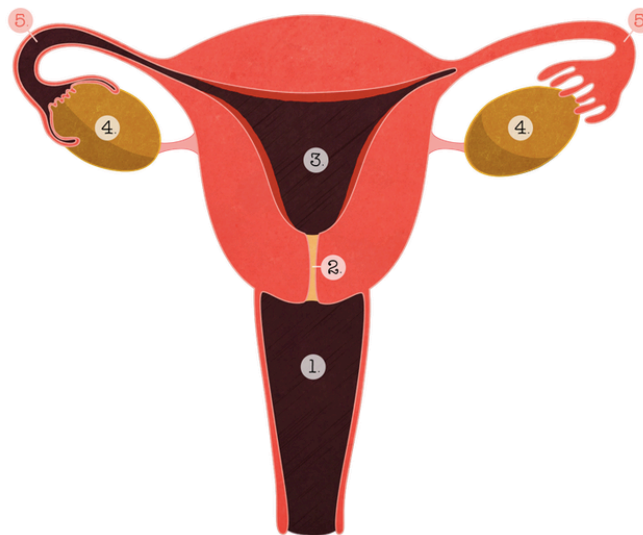


Figure 1: coupe frontale des organes génitaux féminin (1)

L'utérus, a pour rôle de protéger et nourrir l'ovule fécondé pendant les 9 mois de grossesse. En effet, il est tapissé d'une muqueuse souple, l'endomètre qui lorsqu'il y a fécondation accueille l'embryon pour la nidation. L'endomètre est très sensible aux variations hormonales durant chaque cycle menstruel, lorsqu'il n'y a pas de fécondation alors l'utérus évacue l'ovule et le surplus de muqueuse endométriale, ce sont les menstruations. En revanche s'il y a fécondation et grossesse alors l'élasticité de la muqueuse utérine permettra d'expulser le futur nouveau-né au rythme des contractions utérines.

Les ovaires quant à eux, sont deux glandes situées aux extrémités des trompes de Fallope qui fabriquent chaque mois un ovule sous influence hormonale. Les ovaires sont d'ailleurs le siège de production des hormones sexuelles féminines : l'œstrogène et la progestérone.

I.2. Physiologie des cycles menstruels de la femme

Les femmes ont une durée de vie reproductive moyenne de 36 ans, commençant à l'arrivée des premières règles, au moment de la puberté entre 8,5 ans et 13 ans jusqu'à la ménopause (définie comme 1 an d'anovulation) à environ 51 ans.(2)

On estime que la puberté dure entre 2 et 3 ans, c'est une période au cours de laquelle la jeune adulte observe le développement des seins, le développement des poils pubiens, la croissance des poils axillaires, pour se finaliser par la première période menstruelle.

Plusieurs cycles menstruels vont s'enchaîner au cours de la vie reproductive d'une femme, chaque cycle commence au premier jour des règles pour se terminer au premier jour des règles suivantes. En moyenne les cycles menstruels durent 28 jours, ce qui diffère énormément d'une femme à l'autre et d'un âge à l'autre. En effet, entre des femmes d'âge similaire le cycle peut varier de 25 à 34 jours. De plus chaque cycle menstruel est divisé en deux phases : phase folliculaire, les 14 premiers jours, et phase lutéale, précédée par l'ovulation au 14^{ième} jour, qui clôturera les 14 derniers jours du cycle menstruel avant les prochaines menstruations. Pour être exacte sur une moyenne de 28 jours, on estime que les phases folliculaires durent en moyenne 14,6 jours tandis que les phases lutéales 13,6 jours pour les femmes de 19 ans à 42 ans.

Le saignement menstruel est le symptôme externe du cycle menstruel chez la femme et se produit à la fin de la phase lutéale jusqu'au début de chaque phase folliculaire. Chez 80% des femmes les saignements menstruels durent 3 à 6 jours avec un débit plus élevé le jour 2, et une perte de sang, élevée en moyenne à 33 ml.

Les menstruations sont généralement décrites par :

- **La fréquence** des épisodes de saignement
- **La régularité** ou la prévisibilité de ces épisodes
- **La durée** des épisodes de saignement
- **Le volume** des saignements.

Régulation hormonale des cycles menstruels :

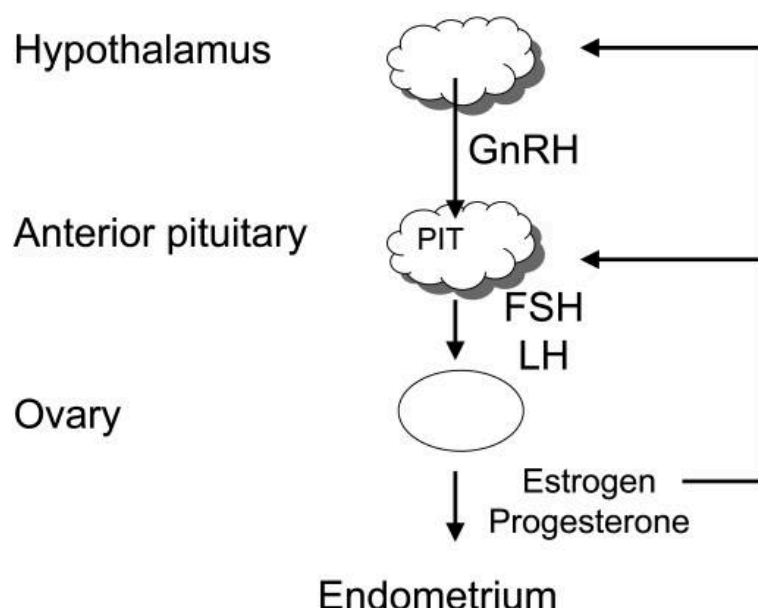


Figure 2: Axe hypothalamo-hypophysaire de la régulation hormonale des cycles menstruels (3)

La figure ci-dessus donne un aperçu global des principaux facteurs hormonaux du cycle menstruel (3). L'hypothalamus sécrète l'**hormone de libération de gonadotrophine (GnRH)** qui stimule l'hypophyse antérieure à sécréter à la fois :

- L'**hormone de stimulation folliculaire (FSH)** et
- L'**hormone lutéinisante (LH)**.

La sécrétion de chaque gonadotrophine (FSH et LH) est corrélée par : la GnRH, les réactions des hormones stéroïdes sexuelles et d'autres facteurs autocrines et paracrines tels que l'inhibine et l'activine.

Les gonadotrophines stimulent l'ovaire à produire les hormones stéroïdiennes : l'œstrogène ou la progestérone ainsi que plusieurs peptides autocrines, paracrines et endocriniens clés dans la régulation des cycles menstruels. A savoir, tout comme l'hypophyse, la production ovarienne est régulée par de multiples facteurs.

Par la suite les hormones stéroïdiennes ovariennes stimulent à leur tour la prolifération endométriale et affectent de nombreux organes terminaux.

Cette cascade de production et de régulation conduit à la folliculogénèse durant la phase folliculaire, l'ovulation, la lutéinisation durant la phase lutéale, soit la croissance et le déclin de l'endomètre au cours du cycle menstruel.

Regardons maintenant en détail ce qu'il se déroule dans l'ovaire et l'endomètre au cours de chaque cycle menstruel.

La folliculogénèse :

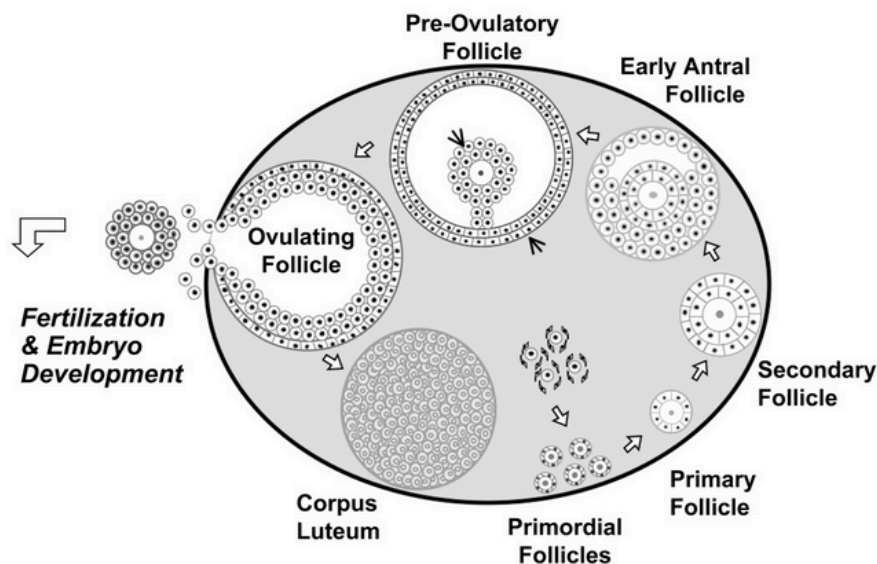


Figure 3 : Évolution des follicules dans l'ovaire aux cours d'un cycle menstruel (3)

Dans un premier temps c'est la FSH (Hormone folliculostimulante) qui a un rôle important dans la folliculogénèse. En effet, en présence de FSH, les follicules présents dans les ovaires se développent jusqu'à devenir follicules antraux. Sans FSH, les follicules deviennent atrophiques.

La thèque, une couche de cellules entourant le follicule jeune, se forme d'abord au stade du follicule pré-antral : les cellules granuleuses. Cette couche de cellules, exposée à de faibles

concentrations de LH au cours de la folliculogénèse, produit des androgènes qui sont convertis en œstrogènes par une enzyme nommée : aromatase.

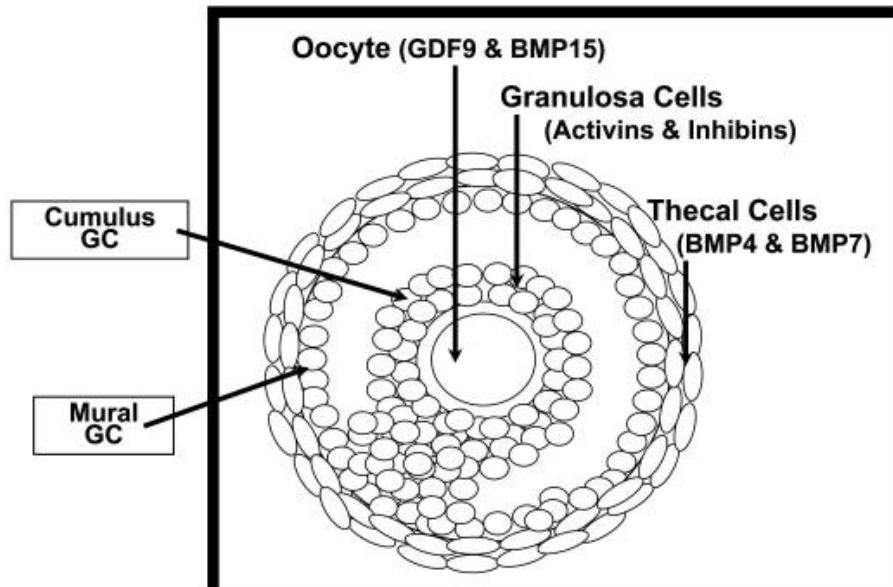


Figure 4 : Zoom sur un follicule en croissance (3)

La FSH induit, la prolifération des cellules de la granulosa présentes autour de l'ovocyte et l'induction de l'aromatase, cela déclenche l'augmentation des récepteurs de la FSH sur les cellules de la granulosa, conduisant ainsi à un microenvironnement très élevé d'œstrogènes. Avec une augmentation des œstrogènes, le follicule antral se développe davantage. Cette discussion croisée entre la granulosa et les cellules thécales entraîne des niveaux élevés d'œstrogènes dans le follicule. Ce haut niveau d'œstrogène régule la FSH par rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse antérieure. De là, commence le processus de sélection pour un seul follicule dominant, qui présentera le plus de récepteurs à la FSH à sa surface et donc sera plus sensible au taux de FSH, qui diminue de plus en plus en approchant de la phase suivante au 14^{ième} jour : l'ovulation. Les follicules qui ne sont pas au stade approprié et ne sont pas en mesure de maintenir un micro-environnement d'œstrogènes élevé, dégèrent et deviennent des follicules atériques. Ce processus permet de sélectionner un follicule dominant pour l'ovulation.

L'ovulation :

Les taux d'œstrogènes très élevés se répercutent sur l'hypophyse antérieure pour induire la poussée de LH, qui mène finalement à l'ovulation au 14^{ième} jour du cycle. Pendant l'ovulation, l'ovocyte est expulsé du follicule avec des cellules de la granulosa qui l'entourent.

La phase lutéale :

Les cellules folliculaires atériques restantes dans l'ovaire après la sélection du follicule dominant, forment ce qu'on appelle : le corpus jaune, qui sécrète de la progestérone. Pendant la phase lutéale, les cellules de la granulosa dans le corps jaune produisent également de l'inhibine A qui agit comme une hormone endocrine pour inhiber la FSH, et donc inhiber la croissance d'autres follicules ovariens. Cette phase est faite pour laisser le temps à l'ovocyte expulsé d'être possiblement fécondé et de s'accrocher à l'endomètre qui aura été préalablement

préparé à la nidation grâce à la régulation hormonale au cours de la première partie du cycle menstruel.

Avec la fécondation et l'implantation, le corps jaune est maintenu par stimulation de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) par le placenta. La HCG augmente jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse, si grossesse est présente. C'est d'ailleurs cette hormone qui permet de confirmer et de suivre une grossesse au cours du premier trimestre.

Préparation de l'endomètre au cours du cycle menstruel :

L'endomètre au cours d'un cycle menstruel suit 3 phases : **les menstruations** au premier jour du cycle menstruel, une **phase proliférative** de la fin des menstruations à l'ovulation et enfin une **phase sécrétrice** de l'ovulation au début des règles suivantes en l'absence de grossesse. (4) La phase proliférative est caractérisée par un taux d'œstrogènes qui commence à augmenter, la muqueuse endométriale s'épaissit. L'œstrogène entraîne, au niveau de l'endomètre, une prolifération de cellules, des glandes et un allongement des artères dites spirales pour créer un environnement propice à la nidation d'un embryon.

Après l'ovulation, commence la phase sécrétoire pour l'endomètre, le niveau de progestérone commence à augmenter cela conduit à la sécrétion de glycogène et de mucus pour favoriser la nidation. Au milieu de la phase sécrétoire, l'endomètre devient décuplé et réceptif à un embryon fécondé.

Dans la phase sécrétoire tardive, en l'absence de grossesse, et avec la baisse à la fois d'œstrogènes et de progestérone, les artères spirales s'atrophient, conduisant à l'involution de l'endomètre et de là débute un nouveau cycle avec les menstruations. Finalement les cycles menstruels se poursuivent pour une femme jusqu'à épuisement de sa population d'ovocytes.

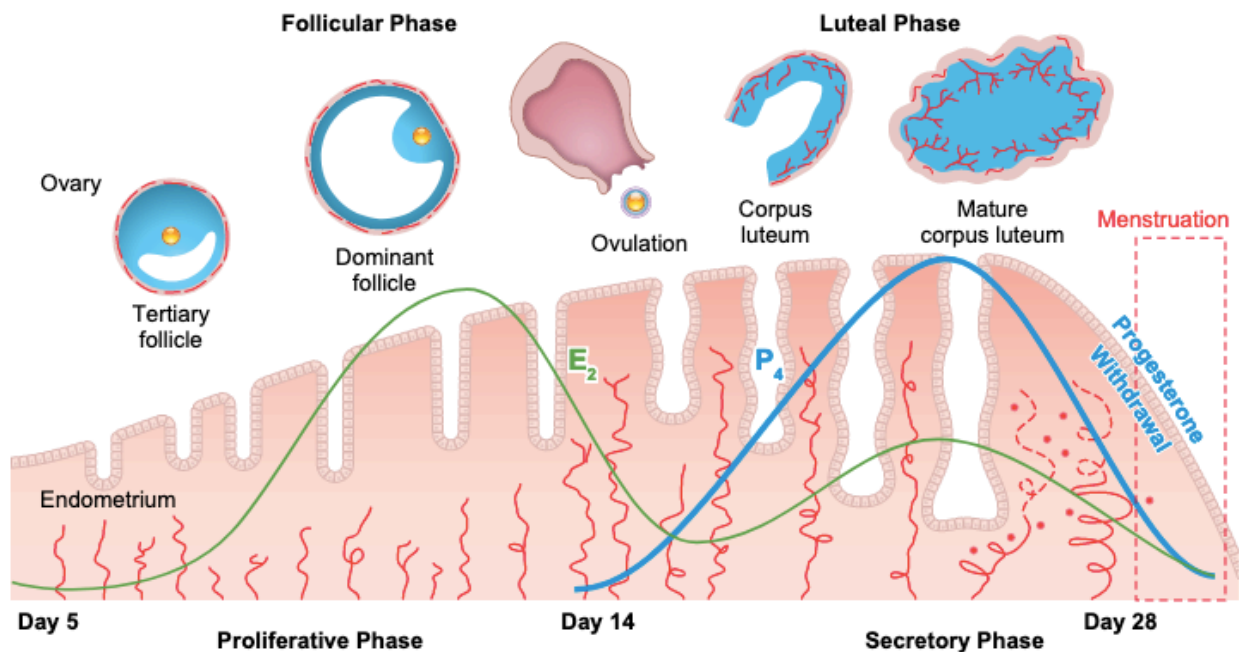


Figure 5 : Évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel (4)

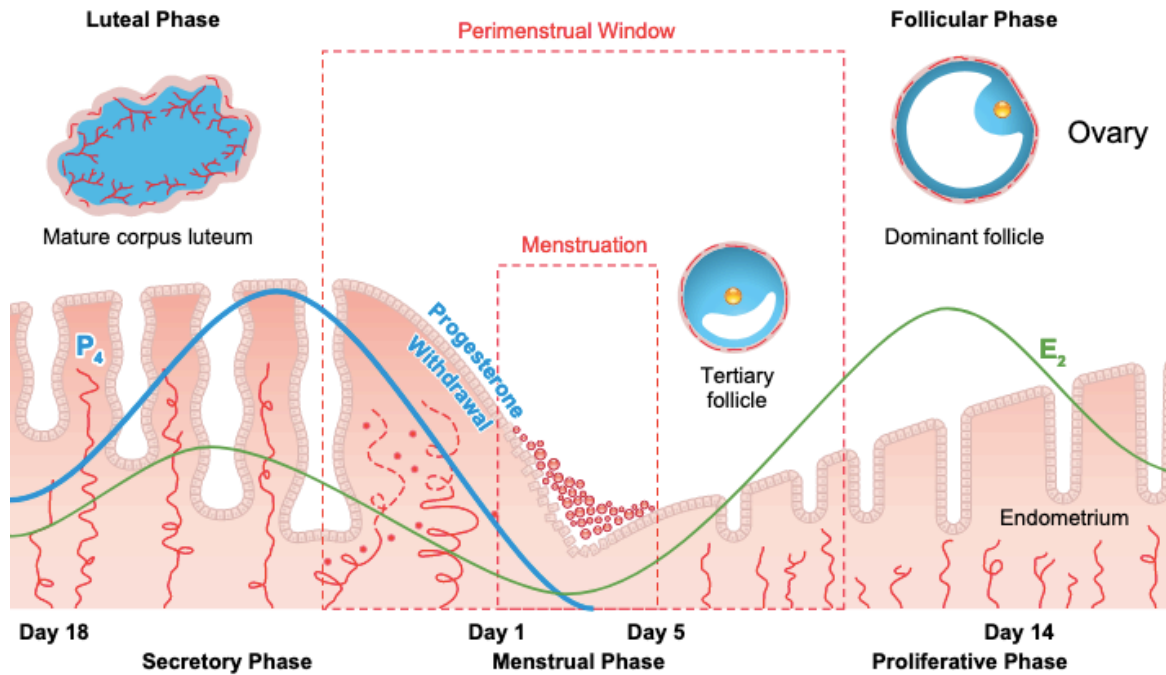


Figure 6: Évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel suite (4)

Au-delà de l'aspect physiologique du cycle menstruel, il faut savoir que des millions de femmes constatent au cours de leur vie, des altérations du volume ou de la structure de leur flux sanguin menstruel. Pour certains cas, ces phénomènes sont appelés des « saignements utérins anormaux » qui peuvent être causés par de multiples étiologies et parfois de plusieurs pathologies en même temps.

Aux diverses altérations connues du cycle menstruel, peuvent aussi s'ajouter d'autres symptômes tels que la douleur, des dysménorrhées, de l'anxiété, la dépression ou la fatigue. Ces symptômes ont un impact plus ou moins important, selon les femmes, sur leur qualité de vie. La santé menstruelle fait donc partie intégrante de la santé globale de la femme.

Pour beaucoup de femmes dans le monde, les menstruations perturbent régulièrement et parfois de façon très importante leur **bien-être physique, mental et social** ce qui fait de cette problématique un enjeu de santé publique important ces dernières années.

En ce sens, il en paraît primordial d'améliorer la compréhension des phénomènes impliqués dans les règles, des saignements utérins anormaux, et d'autres troubles liés à la menstruation comme l'endométriose. (5)

II- Qu'est-ce que l'endométriose

II.1. Comprendre l'endométriose

II-1.1 Définition

Étymologiquement, le terme « endométriose » est composé du mot *endomètre* et du suffixe *-ose* qui dans ce contexte indique « un processus pathologique affectant X », X étant un organe, soit l'endomètre.

Dans la synthèse de Recommandation de Bonnes Pratiques édités par la Haute Autorité de Santé (HAS) en décembre 2017, la définition de l'endométriose est histologique (6). En effet, elle est caractérisée par la présence de glandes ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. Plus simplement, l'endométriose est une pathologie chronique caractérisée par le développement de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus (définition de l'OMS).

L'origine de ces fragments d'endomètre en dehors de la cavité utérine est encore inconnue et est source de nombreuses théories. Le processus physiopathologique de l'endométriose apparait, pour l'instant, comme une pathologie multifactorielle et impliquant des facteurs divers tels que génétiques, environnementaux, immunologiques, épigénétiques...(7).

Une chose est sûre, ces cellules endométriales ectopiques sont à l'origine d'un processus inflammatoire chronique qui engendre la formation de tissu cicatriciel en dehors de la cavité utérine : trompes de Fallope, ovaires, intestin, poumon, ... De plus ces fragments réagissent également aux hormones donc saignent de la même façon que l'endomètre, à chaque menstruation ce qui provoque de fortes douleurs chez les femmes atteintes d'endométriose.

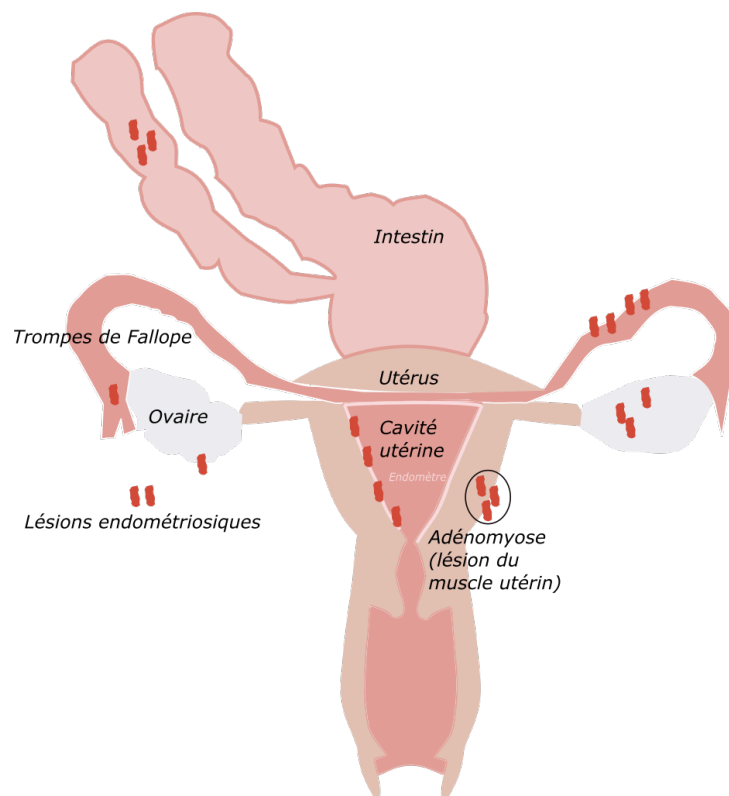


Figure 7 : Localisation des fragments endométriaux ectopiques (6)

Différents types de lésions existent :

- Lésions localisées principalement dans le péritoine pelvien : **endométriose superficielle**.
- Lésions localisées dans les ovaires : **endométriome ou kyste ovarien endométriosique**.
- Lésions localisées dans le septum recto-vaginal, la vessie et le rectum : **endométriose profonde**.
- Lésions hors du bassin : poumons, ... (rare)

Le score AFSr (American Fertility Society) permet de calculer les différents stades de gravité de l'endométriose en fonction de la localisation des lésions. Il existe 4 stades de gravité : stade 1 = endométriose minime, stade 2 = endométriose modérée, stade 3 = endométriose moyenne, stade 4 = endométriose sévère.

Tout cela est à l'origine de symptômes, en lien avec la localisation des lésions ectopiques, qui s'accroissent au moment des règles. Parmi ces symptômes dits cataméniaux, on retrouve des dysménorrhées, des dyspareunies profondes, des symptômes urinaires ou digestifs et/ou parfois allant jusqu'à l'infertilité...

Ces symptômes, expliqués par la suite, sont très variables d'une femme à l'autre. D'ailleurs chez certaines patientes, l'endométriose est asymptomatique. De ce fait, on parle de maladie lorsque l'endométriose provoque des douleurs et/ou une infertilité.

Ces symptômes, lorsqu'ils existent, affectent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes ce qui fait de l'endométriose un enjeu de santé publique important de nos jours.

La vie personnelle, conjugale ainsi que professionnelle et sociale de ces femmes se retrouve mise à mal et devient un véritable défi de tous les jours face à une pathologie encore trop souvent banalisée et taboue.

La variabilité inter et intra-individuelle rend le diagnostic de l'endométriose difficile et parfois long. On estime d'ailleurs qu'environ 10% des femmes en âge de procréer vivent avec l'endométriose de nos jours et que le délai diagnostique s'entend à environ 7 ans (8). On peut cependant supposer par la difficulté du diagnostic, la multiplicité des formes d'endométriose et le délai de 7 ans pour diagnostiquer cette pathologie, une problématique de sous diagnostic de cette pathologie qui, très certainement, fait plus de victimes que ce que l'on peut véritablement comptabiliser.

Il est d'ailleurs compté qu'environ 40% des femmes souffrent de douleurs pelviennes chroniques en France, or nous pouvons nous demander s'il est vraiment physiologique de ressentir ces douleurs au cours des menstruations ou si cela présume une pathologie. Face à non pas une mais des endométrioses si incapacitantes et douloureuses, on se rend compte par-là de la véritable urgence de faire connaître cette pathologie, de la vulgariser et d'améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

II-1.2 Processus physiopathologique de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie chronique, inflammatoire, d'incidence élevée et est source de graves conséquences sur la reproduction et la santé générale de la femme. La compréhension du processus physiopathologique ainsi que l'origine de l'endométriose est cruciale pour un diagnostic et un traitement approprié et efficace. Cependant à l'heure actuelle même s'il existe un grand nombre de données concernant l'endométriose, la compréhension de la pathogénèse reste encore incomplète et sources de divergences. A savoir, 5 théories principales ressortent systématiquement quant à l'origine de l'endométriose.

La première de ces théories, la plus reconnue et validée, est celle de la « **réurgitation ou reflux tubaire et de l'implantation** » énoncée par Sampson en 1927(9).

Un flux rétrograde menstruel, qui mélange du tissu endométrial et du sang, remonte dans la cavité péritonéale à travers les trompes de la femme atteinte et engagerait le début de la présumée endométriose. (10)

A savoir, ce reflux tubaire est physiologique dans la majeure partie des cas.

C'est d'ailleurs ce qu'expliquent Brosens et Benagiano (11) qui, eux, suggèrent que ce saignement rétrograde survient à la naissance. De par la privation hormonale qui a lieu jusqu'à la puberté, la glaire cervicale est épaisse, le col utérin interne est serré, ce qui bloquerait l'évacuation de ce flux rétrograde qui se logerait alors à la surface du péritoine et/ ou d'un organe proche et qui sera à l'arrivée des hormones, à la puberté, la source des symptômes de l'endométriose.

Cependant, nous savons que les cellules endométriales sont normalement détruites par le système immunitaire. De ce fait, ce qui découle de la théorie de Sampson, Brosens et Benagiano est que d'autres facteurs entrent en jeu dans la genèse de l'endométriose, tel que : l'altération du système immunitaire, des facteurs génétiques, épigénétiques, et environnementaux ou encore un possible rôle des perturbateurs endocriniens et des toxiques. Ces derniers facteurs de risque sont la source de théories plus récentes qui s'imposent de plus en plus et que nous verrons par la suite.

A la suite de la théorie du reflux tubaire et de l'implantation, c'est Mayer en 1919 qui suggère la théorie de « **la métaplasie cœlomique** ». Selon Mayer, le tissu épithélial de la cavité péritonéale dérive d'un tissu embryologique appelé cœlomique. Celui-ci possède des cellules pluripotentes qui, sous l'influence d'hormones ou d'un processus inflammatoire ou bien encore de perturbateurs endocriniens, auraient la capacité de se transformer en tissu endométrial.

Cette théorie, bien que compatible avec la physiopathologie de l'endométriose, fait difficilement sa place car elle suggérerait que, par exemple, en cas d'absence congénital d'utérus ou bien encore chez l'homme sain, nous pourrions retrouver des cas d'endométriose, ce qui n'est pas le cas.

Par extension à la théorie précédente, Lavender et Normann s'imposent en 1955 avec la « **théorie de l'induction** », qui supposerait qu'il se produirait une différenciation endométriale de cellules indifférenciées, soit métaplasie, sous l'influence de facteurs endogènes, biochimiques ou immunologiques. Cette théorie n'a jamais été confirmée chez la femme.

Toutes ces théories précédemment citées excluent les localisations extra pelviennes : pleuro-pulmonaires, cutanées, ganglionnaires, rénales, oculaires. De ce fait, une autre théorie fait son chemin pour expliquer ces phénomènes : la « **théorie métastatique par voie vasculaire ou lymphatique** » de Sampson en 1927 et Halban en 1925.

Enfin la dernière des 5 théories principales est celle des « **restes embryonnaires** » selon laquelle des cellules embryonnaires type mulleriennes persisteraient à l'âge adulte et sous l'influence de stimuli spécifiques se développeraient dans le corps. Cela expliquerait aussi les cas d'endométriose extra-pelvienne et masculine pour les hommes sous traitement oestrogéniques pour le cancer de la prostate. Ce schéma n'est cependant pas certifié car nous ne savons pas si ces restes embryonnaires sont capables de persister à l'âge adulte.

Ce que nous savons c'est que le point commun à toutes ces théories et à l'endométriose c'est que c'est une pathologie féminine, **hormono-dépendante liée à une dérégulation de la production et du métabolisme des œstrogènes.**

Nous sommes en mesure de soigner ou d'au moins soulager une endométriose diagnostiquée par divers moyens pharmacologiques et/ou alternatifs afin de jouer sur cette production d'œstrogènes à la source des douleurs.

On retrouve d'ailleurs une description de l'endométriose plusieurs siècles avant Jésus Christ, dans le corpus hippocratique au V et IV^{ème} siècle avant JC(12). A cette époque les traitements aux douleurs utérines des femmes étaient des remèdes à base de plantes ou d'origine animale. Ces traitements avaient une activité anti-oestrogénique plus ou moins puissante. C'est d'ailleurs parfois ce qui est encore proposé de nos jours en médecine parallèle ou alternative.

II-1.3 Facteurs de risque à l'endométriose

Après avoir éclairci ce qu'était l'endométriose et comment celle-ci se met en place par diverses hypothèses, interrogeons-nous sur les différents facteurs de risque à l'endométriose.

En effet, les femmes ne sont pas toutes égales face à cette pathologie mais peuvent-elles s'en prémunir ou bien diminuer le risque de développer une endométriose ?

Tout d'abord, comme d'autres pathologies chroniques bien connues tel que le diabète ou les maladies cardio-vasculaires, **la génétique et l'environnement** de la femme, atteinte d'endométriose, sont pointés du doigt.

En effet, il a été prouvé qu'il existe une forme d'endométriose dite à **agrégation familiale**. Dans ce cas précis, on note que les apparentés au sujet atteint présentent : pour une sœur, 5,2 fois plus de risque de développer la maladie par rapport à la population générale et pour une cousine 1,6 fois plus de risque par rapport à la population générale selon une étude islandaise. Dans les années 2000, des études de liaisons pangénomiques (en anglais GWAS : genome-wide association study) permettent d'analyser un ensemble de variations génétiques sur de nombreux individus afin d'observer ou non des points communs entre chaque individu. Le but est ici d'observer, s'il existe des variations génétiques majeures de susceptibilité à l'endométriose chez les femmes atteintes d'endométriose.

Il a été démontré de part ces études une dizaine de régions de susceptibilité mais celles-ci apparaissent que dans 31% des cas pour des endométrioses de stade III et IV et dans 15% pour les stades I et II. Par ces résultats, l'endométriose a possiblement un caractère héréditaire mais pour le moment aucune étude ne le démontre de manière certaine. (13)

Parlons maintenant de l'influence de l'environnement et des comportements de chacun sur les gènes, soit les **modification épigénétiques (14)**. A savoir, les modifications épigénétiques sont transmissibles d'une génération cellulaire à une autre au cours des mitoses et sont directement liées à l'environnement, l'alimentation, l'activité sportive, l'environnement social et économique d'une personne. Les modifications épigénétiques vont modifier l'organisation de la chromatine sans modifier les gènes et donc perturber l'accessibilité à l'ADN ce qui peut le ralentir voir le rendre silencieux.

En plus de l'altération de certaines séquences de susceptibilité chez les femmes atteintes d'endométriose, des modifications épigénétiques telles que, des hypo et hyper méthylations de l'ADN, ont été rapportées dans certaines études.

Parmi les facteurs environnementaux possiblement impliqués dans l'endométriose, on retrouve les perturbateurs endocriniens dont les dioxines et les PCB (polychlorobiphénols), pesticides, qui favoriseraient l'expression des récepteurs aux œstrogènes et diminueraient l'expression des récepteurs à la progestérone par le biais des modifications épigénétiques.

Deux types de modifications épigénétiques ont été rapportés :

- **Des hyperméthylations**, ce qui réduit l'expression de certains gènes, à l'exemple de : HOXA10 et PR-B
- **Des hypométhylations**, ce qui augmente l'expression de certains gènes, à l'exemple de : SF-1, l'aromatase et ER β

Il a été démontré que l'expression réduite ou augmentée de ces gènes présente un lien avec les mécanismes de l'endométriose.

Le gène HOXA10 :

C'est un gène exprimé dans l'endomètre humain, dont l'expression chez une femme non malade, est augmentée lors de la phase sécrétoire en même temps que la progestérone pour permettre l'implantation d'un embryon. L'hyperméthylation et la diminution d'expression de ce gène peuvent donc altérer la fertilité de la femme.

Le gène PR-B :

C'est un gène de la régulation des récepteurs à la progestérone. L'hyperméthylation provoque une résistance à la progestérone caractéristique de l'endométriose.

Le gène SF-1:

C'est un facteur stéroïdogénique qui, en étant hypométhylé, augmente la sécrétion d'œstrogènes...

Comme vu précédemment, l'endométriose est une pathologie hormono-dépendante liée à une dérégulation de la production et du métabolisme des œstrogènes.

Le gène de l'aromatase :

L'hypométhylation qui augmente son expression et la sécrétion d'œstrogènes. Comme ci-dessus, on retrouve une fois de plus une caractéristique de l'endométriose.

Le gène ER β :

C'est un gène des récepteurs β aux œstrogènes qui va suivre l'augmentation d'expression, renforcer la diminution du gène PR-B, ce qui favorise d'autant plus la résistance à la progestérone.

Aussi, le gène ER β va augmenter l'expression des COX2 induisant l'expression des prostaglandines dont PGE2 qui vont augmenter la sécrétion des œstrogènes et du VEGF, un facteur impliqué dans l'angiogenèse, soit la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Tous ces gènes, de par leur augmentation ou inhibition d'expression, amènent à une prédisposition à l'endométriose. C'est une hypothèse qui reste encore source de nombreuses discussions.

Cependant, l'implication de l'épigénétique dans l'endométriose fait espérer aux chercheurs et aux professionnels de santé une possibilité d'un dépistage précoce de l'endométriose et une voie thérapeutique non hormonale. En effet, il faut savoir que l'épigénétique est réversible, il est donc possible d'agir sur ces méthylations de gènes par des inhibiteurs d'histones désacétylases et/ou d'agents de déméthylation.

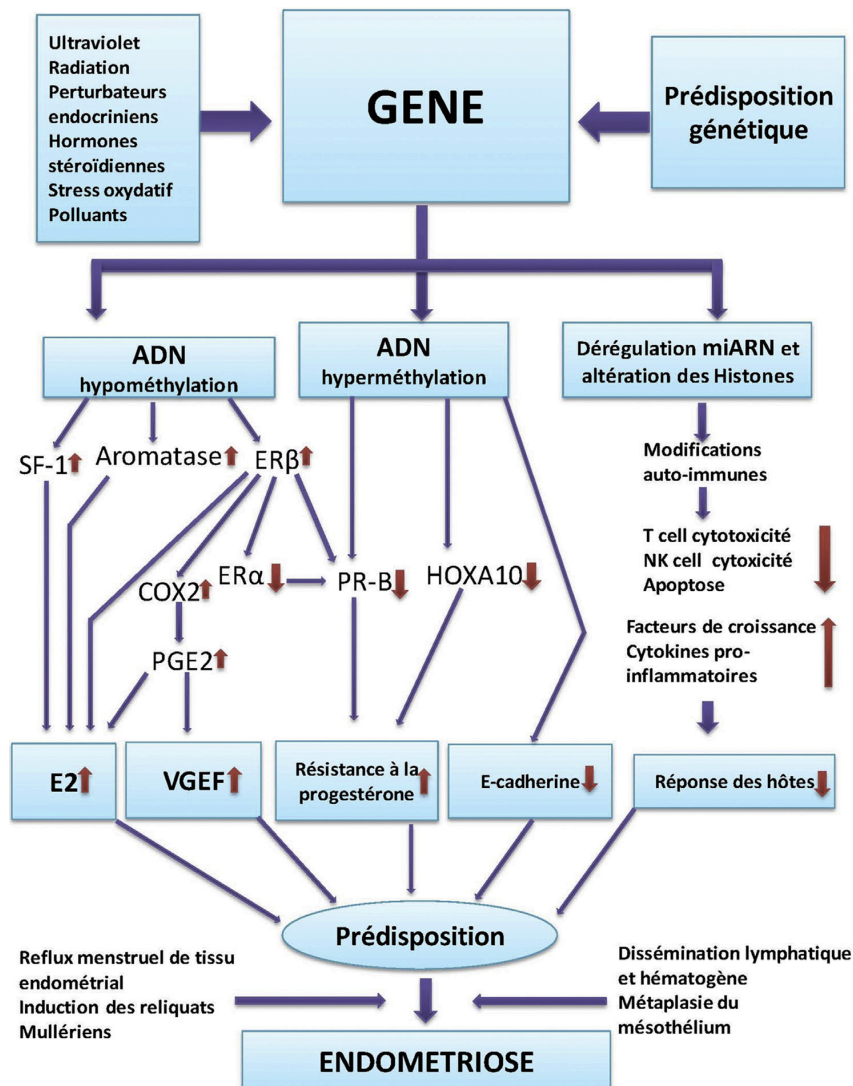


Figure 8 : Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu (14)

Au-delà de ces facteurs de risques, d'autres entrent en jeu dans l'endométriose de manière un peu plus certaine et sont validés par des accords d'experts, tels que **l'âge moyen de la ménarche** en raison possiblement d'un environnement hormonal altéré ou et d'une durée accrue d'exposition à des menstruations rétrogrades. Aussi, est en cause la **durée des cycles menstruels et un volume menstruel important** ; en effet un cycle inférieur à 26 jours et de fortes pertes menstruelles sont associés à un risque plus élevé d'endométriose.

Concernant les facteurs de risques que l'on peut appeler « évitables », liés au mode de vie, on sait que la **caféine, l'alcool, le tabagisme et l'activité physique** modifient la synthèse des hormones stéroïdiennes.

En effet, on sait que la caféine a la capacité à influencer l'estradiol et que la consommation d'alcool est supposée modifier les hormones reproductrices par l'activation de l'aromatase, augmentant ainsi la conversion de la testostérone en œstrogènes. De plus, le tabac peut modifier l'aromatase et augmenter les réactions inflammatoires du corps et augmenter la sécrétion d'œstrogènes.

On peut donc suggérer que ces habitudes de vie peuvent influencer sur la survenue de l'endométriose chez une femme en bonne santé.

Peu d'études s'intéressent à ce jour à ce sujet, ce qui rend difficile de conclure sur ce lien cause à effet. Une cohorte de 495 femmes nommée ENDO (Endometriosis, Natural History, Diagnosis and Outcomes) s'étendant de 2007 à 2009 n'a en grande partie trouvé aucun lien entre l'alcool, la caféine, le tabagisme, l'activité physique et le risque d'endométriose à l'heure actuelle.(14)

Actuellement, le rôle de nombreux de ces différents facteurs de risque reste encore mal compris ou débattu et source de nombreuses incohérences, il est donc délicat de conclure de manière formelle sur un lien de causalité de ceux-là.

II.2. Symptomatologie

L'endométriose est caractérisée par de nombreuses douleurs et une difficulté à concevoir qui peut aller jusqu'à l'infertilité. La douleur chez les patientes atteintes d'endométriose est telle qu'elle entraîne une grande souffrance, tant sur le plan physique que sur le plan mental mais aussi une inquiétude et une difficulté à fonctionner au quotidien face à de telles douleurs. Avec le temps, ces douleurs, d'ailleurs chroniques et d'aspect cataménial, peuvent s'aggraver si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées.

Malgré les faits connus, plusieurs années s'écoulent entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic formel de l'endométriose. Les douleurs de l'endométriose, violentes et chroniques, sont souvent liées à des troubles dépressifs. En effet, cette pathologie est un véritable handicap au quotidien, autant sur le plan privé que sur le plan professionnel, pour ces femmes malades.

La difficulté à la conception est liée à des modifications anatomiques en combinaison avec des changements comportementaux, par exemple, l'activité sexuelle des femmes atteintes qui peut diminuer dû à des douleurs ressenties pendant les rapports. Mais aussi l'infertilité peut être expliqué par des facteurs pro-inflammatoires locaux qui non seulement diminuent les taux d'implantation, mais favorisent également les avortements précoces dans l'endométriose.

Parmi ces symptômes, on retrouve donc des **dysménorrhées, des dyspareunies profondes, des symptômes urinaires ou digestifs, des douleurs pelviennes et lombaires et/ou une infertilité**. Ces symptômes sont d'ailleurs très évocateurs et un examen gynécologique est très fortement recommandé en présence de ceux-là. Aussi ces manifestations ont la particularité d'être corrélées avec la localisation des lésions.



Figure 9: Symptômes de l'endométriose (6)

Point définition :

La dysménorrhée est caractérisée par des douleurs au moment des règles.

La dyspareunie, quant à elle, regroupe des douleurs survenant lors de rapports sexuels.

Ces douleurs peuvent être résistantes aux antalgiques de palier I tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires. C'est un vrai problème pour les femmes atteintes ; heureusement de nos jours, des traitements existent pour soulager l'endométriose, mais encore faut-il que celle-ci soit diagnostiquée...

II.3. Diagnostic

Des recommandations de Bonnes Pratiques Professionnelles ont été éditées en 2017 par la HAS, afin d'actualiser les recommandations du CNGOF (collège national des gynécologues et obstétriciens de France) de 2006 (15). La priorité sanitaire d'aujourd'hui, étant l'information et une prise en charge optimale des patientes atteintes d'endométriose en France.

Étant donné que l'endométriose peut être indolore et passée inaperçue, il est recommandé en France d'entreprendre un dépistage et une prise en charge de l'endométriose que lorsque celle-ci engendre réellement des symptômes et qu'ils représentent un handicap. Un dépistage collectif et/ou ciblé chez les patientes avec des facteurs de risque génétiques ou autres, comme vu précédemment, n'est pas recommandé et instauré pour l'instant en France.

Lors d'une consultation chez un spécialiste pour des douleurs faisant penser à l'endométriose,

4 étapes importantes se succèdent en première intention :

- **Évaluation de la douleur** (questionnaire échelle de la douleur)

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Echelle Verbale Simple	0 - 4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0 - 100	0	1 - 39	40 - 59	60 - 79	80 -100
ENS ou EVA (en cm)	0 - 10	0	1 - 3	4 - 5	6 - 7	8 -10
Autres échelles acceptées		Pas de douleur	Faible	Modérée	Forte	Insupportable

Figure 10: Tableau des correspondances des différentes échelles d'évaluation de la douleur publié par la HAS (16)

- **Évaluation de la qualité de vie** (questionnaire health profile-30 ou health profile-5 ou SF-36)

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

PARTIE 1

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

PARTIE 2

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

Figure 11: Échelle d'évaluation de la qualité de vie HEALTH PROFILE 5 (17)

- **Recherche d'autres symptômes et signes évocateurs** de l'endométriose associés +/- à une localisation des lésions. (Interrogatoire).
- **Examen clinique pelvien et échographie pelvienne.**

Lorsque ces 4 étapes ont été réalisées et que le professionnel de santé : gynécologue, médecin généraliste ou sage-femme suspecte une endométriose avec des signes évocateurs, des examens de **deuxième intention ont lieu** :

- **Examen gynécologique orienté** avec l'examen du cul de sac vaginal postérieur
- **IRM pelvienne et/ou échographie endo-vaginale** selon le type d'endométriose suspectée.

Finalement à la suite de ces examens, le praticien aura la possibilité d'évaluer l'extension de l'endométriose et prévoir une prise en charge spécialisée pour la patiente.

Parfois, dans certains cas bien particuliers d'endométriose profonde, des examens de 3^{ème} intention sont demandés par un spécialiste. Parmi ceux-là, on retrouve l'écho-endoscopie rectale ou le colo-scanner pour des localisation recto-sigmoïdiennes et coliques.

Enfin, la cœlioscopie fait partie de l'arsenal diagnostique et thérapeutique de l'endométriose mais celle-ci est utilisée que dans des cas très précis de prise en charge de la douleur ou bien d'infertilité par exemple.

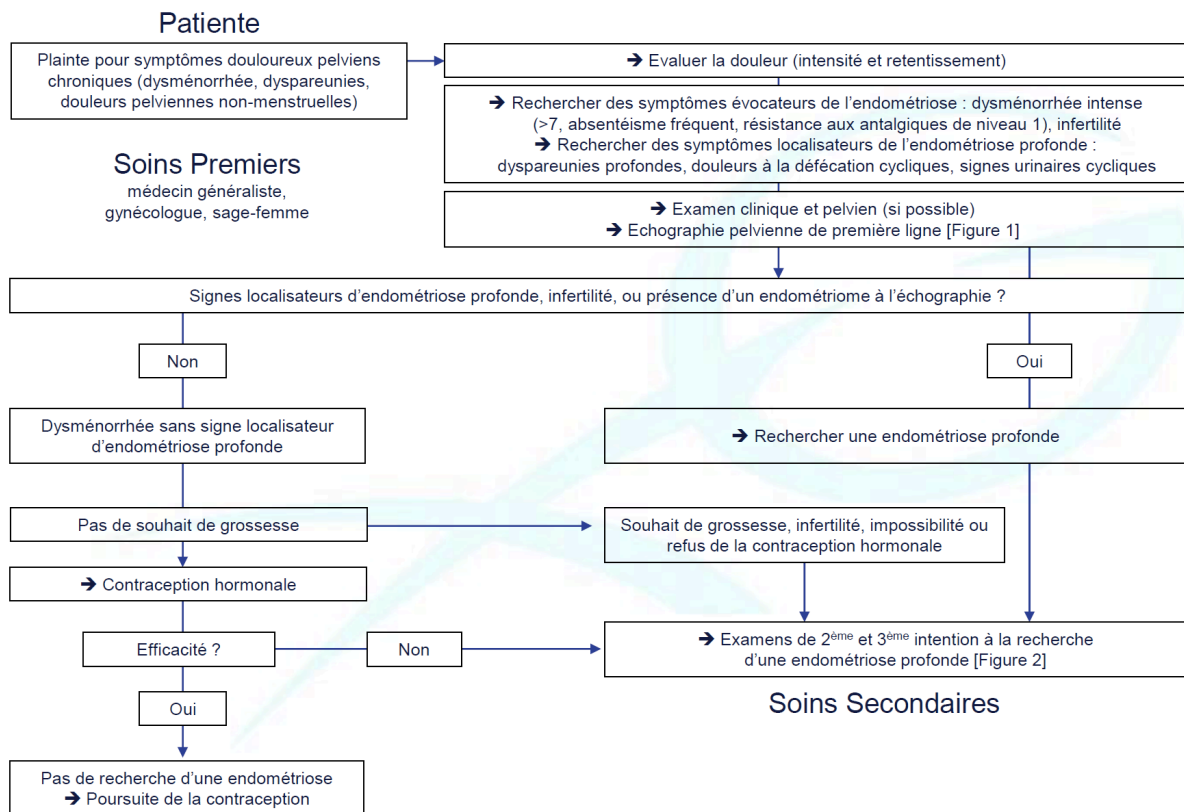


Figure 12 : Arbre décisionnel soins de première intention de l'endométriose – CNGOF (15)

Soins Secondaires, examens de 2^{ème} et 3^{ème} intention à la recherche d'une endométriose

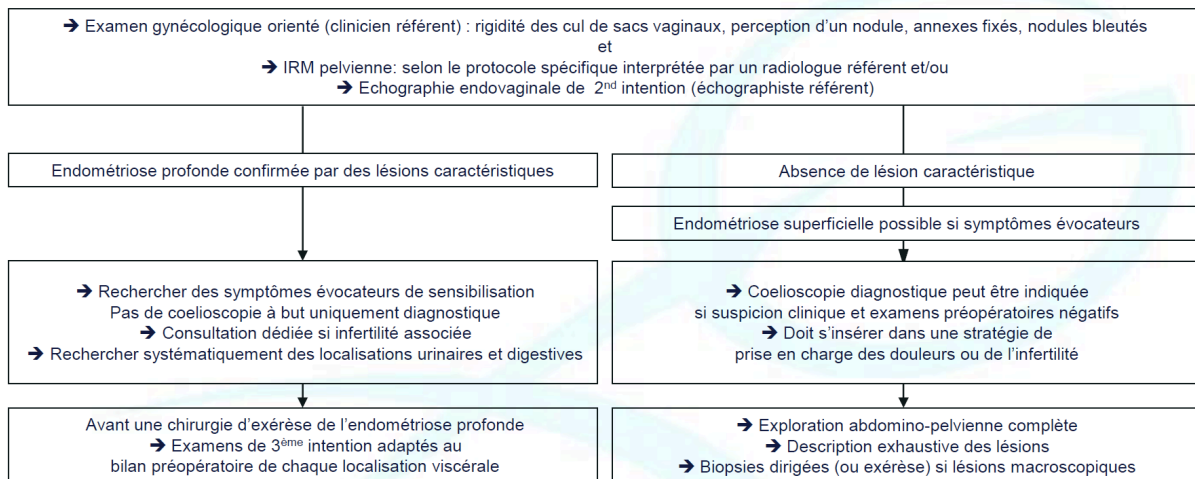


Figure 13: Arbre décisionnel soins de deuxième intention de l'endométriose – CNGOF (15)

Enfin, à la sortie de ces examens 4 cas de figure se présentent :

- Pas d'endométriose : traitement symptomatique lors des douleurs dans la majorité des cas.
- Endométriose symptomatique : mise en place d'un **traitement hormonal** le plus souvent.
- Endométriose symptomatique avec désir de grossesse et ou infertilité : **traitements symptomatiques +/- chirurgie d'exérèse** en fonction de la stratégie thérapeutique choisie.

Le plus important ici est de retenir que le diagnostic et la prise en charge sont adaptés et orientés pour chaque patiente.

Malgré le retard de diagnostic potentiel pour l'endométriose, la médiatisation, l'apparition d'associations de patientes ou encore de collectifs contre l'endométriose permettent, de nos jours, d'améliorer et de tendre vers une prise en charge éclairée, rapide, adaptée et personnalisée à chaque femme souffrant d'endométriose.

II.4. Prise en charge et traitements alternatifs disponibles de nos jours

Face à une maladie aussi complexe que l'endométriose, la prise en charge doit être transdisciplinaire, globale et adaptée à chaque patiente.

Étant donné que l'endométriose est une pathologie hormonale liée à une dérégulation oestro-progestative, le traitement de première intention est le traitement hormonal oestro-progestatif. Cependant il n'est possible de mettre en place un tel traitement en cas de désir de grossesse ou bien en cas d'intolérance aux traitements contraceptifs.

Dans ces cas-là ou dans des situations d'échec des traitements médicaux, la chirurgie peut être envisagée si et seulement s'il y a eu au préalable, des discussions éclairées, multidisciplinaires, en pesant la balance bénéfice risque.

La chirurgie, qu'elle soit conservatrice ou non, n'est pas le traitement de première intention car elle présente de nombreux risques.

En parallèle de ces traitements, des soins de support peuvent être présentée à la patiente pour soulager les douleurs liées à l'endométriose et améliorer la qualité de vie. Parmi ces soins de support on retrouve l'acupuncture, la kinésithérapie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'accompagnement psychologique ...

Il est très important que la patiente se sente à l'écoute et soutenue par ses proches mais aussi qu'elle puisse trouver refuge dans des associations de patients ou des pages d'informations sur réseaux sociaux par exemple. Cet accompagnement est une aide précieuse à ne pas sous-estimer pour rompre la solitude qui peut être ressentie par les patientes alors que finalement c'est une pathologie qui, nous le savons aujourd'hui, est sous-estimée et ferait plus de victimes qu'annoncées.

II-4.1 *Acupuncture*

L'acupuncture fait partie d'une des branches de la médecine traditionnelle chinoise et est une alternative à la gestion de l'endométriose. Le principe de cette médecine est de rétablir la circulation harmonieuse de l'énergie vitale de corps humain appelée « Qi ». Le Qi est signe de bonne santé lorsqu'il est à l'équilibre. A l'inverse le déséquilibre énergétique est cause d'une mauvaise santé et de maladie. Le YIN et le YANG sont les deux principales énergies présentes dans le corps humain qui vont être manipulées par l'acupuncteur pour rétablir l'équilibre vitale, le QI. Les énergies traversent notre corps le long de méridiens, c'est au niveau de ces méridiens que les manipulations de flux énergétiques ont lieu.

C'est à l'aide d'aiguilles, la plupart du temps, que l'acupuncteur stimule les points de forte énergie. L'acupuncture agit par cela en stimulant le système nerveux, libérant des peptides opioïdes et de la sérotonine.

De nombreux essais cliniques ont été menés pour démontrer l'efficacité de l'acupuncture sur la douleur menstruelle. L'acupuncture est, d'ailleurs, largement utilisée pour

soulager celles-ci et plus spécifiquement l'endométriose. Pour les patientes sujettes aux dysménorrhées, l'acupuncture peut représenter une grande aide, elle peut s'utiliser en concomitance avec des traitements symptomatiques de la douleur menstruelle tel que les AINS ou les contraceptifs oraux mais aussi permet dans certains cas de palier à ce genre de traitements.(16)

Face à l'endométriose, l'acupuncture pourrait permettre d'atténuer l'inconfort des femmes atteintes. De nombreuses études ont rapporté que l'acupuncture aurait un effet significatif dans le traitement des dysménorrhées primaires plus largement en augmentant le seuil de douleurs des individus traitées par celle-ci.

En effet, la fédération internationale des gynécologues obstétriciens a publié en juillet 2018 une revue qui regroupe des méta analyses comparant la pratique de l'acupuncture à une pratique placebo (aiguilles qui n'ont pénétré que dans les tissus cutanés et qui ont été placées à des endroits non indiqués pour l'endométriose) pendant huit semaines. Le traitement a entraîné une réduction considérable des niveaux de douleur au cours des quatre premières semaines, mesurée par l'échelle visuelle analogique ($P < 0,004$). Cependant, il n'y aurait aucune différence dans la fréquence de la douleur après 8 semaines de traitement ou dans les 6 mois suivant le traitement. Il y a eu des résultats positifs dans le soulagement des difficultés dans l'exécution des activités quotidiennes dans le groupe de traitement par rapport au placebo ($P = 0,029$). Le nombre de femmes participant à l'étude ($n = 18$) n'a pas permis de tirer d'autres conclusions, mais les résultats, semblent en faveur de l'utilisation de l'acupuncture comme traitement d'appoint efficace, sécuritaire et bien toléré pour les femmes atteintes d'endométriose.(18)

Une autre étude randomisée, se basant sur la dysménorrhée primaire, regroupe soixante femmes âgées de 17 à 23 ans réparties aléatoirement dans un groupe d'étude et un groupe témoin. Durant 90 jours, le groupe d'étude, composé de 30 femmes, a effectué une séance de 20 minutes par jour d'acupuncture, cela, 15 jours par mois. L'acupuncture a commencé le 6ième jour du cycle et n'a pas été effectué durant les menstruations. Le groupe témoin sur 90 jours n'a effectué aucune séance d'acupuncture.

Des mesures de douleurs par échelle analogique ont été effectuées à J1, J30, J60 et J90, voici les résultats ci-dessous.

Table 2 Baseline, during, and post assessments of the study group and control group.

Variables	Study group (n = 30)				Control group (n = 30)			
	Baseline (1 st day)	During		Post (90 th day)	Baseline	During		Post (90 th day)
		30 th day	60 th day			30 th day	60 th day	
VAS for pain	7.29 ± 1.22	4.43 ± 2.46*	2.54 ± 1.78*	2.53 ± 1.68*	7.12 ± 1.44	6.73 ± 1.91	6.83 ± 1.38	7.17 ± 1.42
MC	1.90 ± .80	0.70 ± 0.88*	0.47 ± 0.51*	0.30 ± 0.54*	1.53 ± 0.97	1.63 ± 0.89	1.70 ± 0.92	1.63 ± 0.81
Headache	0.83 ± 1.05	0.40 ± 0.68!	0.37 ± 0.56!	0.33 ± 0.55*	0.73 ± 0.83	0.70 ± 0.75	0.63 ± 0.67	0.70 ± 0.70
Dizziness	1.17 ± 1.18	0.33 ± 0.76*	0.17 ± 0.53*	0.17 ± 0.53*	1.07 ± 0.98	0.97 ± 0.93	1.10 ± 0.89	1.13 ± 0.86
Diarrhea	0.63 ± 0.76	0.17 ± 0.38*	0.10 ± 0.31*	0.07 ± 0.25*	0.63 ± 0.67	0.83 ± 0.87	0.70 ± 0.75	0.83 ± 0.79
Faint	0.43 ± 0.89	0.03 ± 0.18¶	0.03 ± 0.18¶	0.00 ± 0.00¶	0.43 ± 0.68	0.40 ± 0.68	0.27 ± 0.45	0.53 ± 0.73
Mood changes	1.97 ± 0.81	0.97 ± 0.81*	1.07 ± 0.64*	1.00 ± 0.79*	1.77 ± 1.01	1.73 ± 0.91	1.60 ± 0.77	1.67 ± 0.76
Tiredness	2.17 ± 0.70	1.17 ± 0.99*	0.90 ± 0.76*	0.90 ± 0.85*	1.87 ± 0.68	1.83 ± 0.83	1.83 ± 0.83	1.63 ± 0.76
Nausea	0.90 ± 0.80	0.20 ± 0.41*	0.17 ± 0.38*	0.03 ± 0.18*	0.87 ± 0.82	0.80 ± 0.96	1.00 ± 0.83	1.03 ± 0.76
Vomiting	0.50 ± 0.82	0.03 ± 0.18*	0.03 ± 0.18*	0.03 ± 0.18*	0.50 ± 0.73	0.53 ± 0.86	0.57 ± 0.77	0.50 ± 0.63

*Note: All values are in mean ± standard deviation. ! = $p < 0.05$ (only in within-group analysis), ¶ = $p < 0.05$ (only in between-groups analysis), and * = $p < 0.05$ (within- and between-groups analyses). VAS = visual analog scale; MC = menstrual cramps.

Figure 14: Tableau de résultats des mesures de douleurs par échelle analogique avant, pendant et après avoir effectué une séance d'acupuncture (19)

Nous remarquons que dans le groupe d'étude, la douleur en général, mesurée par échelle analogique, diminue significativement entre le J1 (7,29+/- 1,22) et J90 (2,53+/-1,68). On observe aussi une stabilisation des résultats des différentes variables mesurées entre J60 et J90. A l'inverse, dans le groupe témoin n'ayant pas bénéficié de l'acupuncture, nous n'observons pas d'évolution dans les résultats mesurés entre J1 et J90.

Les résultats de cette étude sont en faveur d'une amélioration significative des dysménorrhées primaires par un suivi par l'acupuncture. (19)

Les dysménorrhées sont des douleurs ressenties au cours des menstruations, en fonction de l'étiologie de ces douleurs, on parle de dysménorrhée primaire et secondaire. Les dysménorrhées primaires sont des douleurs qui ne peuvent pas être expliquées par des pathologies structurelles gynécologiques contrairement aux dysménorrhées secondaires dont fait partie l'endométriose. A l'heure actuelle, il y a peu d'études sur la prise en charge par l'acupuncture de la dysménorrhée secondaire dont fait partie l'endométriose. Cependant, voici l'exemple d'une étude qui montrerait que l'acupuncture présente aussi un effet positif dans la prise en charge de l'endométriose.

Cette étude est une méta analyse de 10 études portant sur 589 patients.(20) Sont étudiés dans cette méta analyse, la variation du niveau de douleur, la variation du taux de CA-125 dans le sang périphérique et le taux d'efficacité clinique. L'antigène tumoral 125 est une protéine libérée dans la circulation sanguine qui est observée initialement dans les cellules cancéreuses de l'ovaire mais qui peut se retrouver dans d'autres cellules normales telles que les cellules de l'endomètre, les trompes de Fallope ... Aussi les femmes atteintes d'endométriose montrent un taux plus élevé de CA-125 ce qui en fait un bon marqueur d'analyse. L'acupuncture semble diminuer ce taux. Il est aussi observé que l'acupuncture semble soulager la douleur en augmentant « la douleur seuil » chez les sujets humains, et il semble activer les mécanismes du cerveau analgésique par la libération de neuromédiateurs (adénosine, l'acide γ -aminobutyrique, les opioïdes, acétylcholine, oxyde nitrique, noradrénaline, dopamine). De plus, il est montré que l'acupuncture peut diminuer le taux d'œstrogènes et ainsi diminuer la croissance de l'endomètre ectopique, source de douleurs chez les femmes atteintes d'endométriose. La méta analyse conclut que l'acupuncture est une piste à ne pas oublier pour soulager la douleur de l'endométriose mais que l'étude présente de nombreux biais : faible échantillonnage, manque de données, sources universitaires... Il serait nécessaire d'effectuer d'autres essais cliniques à l'aveugle et randomisés comparant un groupe étude à un groupe témoin dans le traitement de l'endométriose par l'acupuncture.

Enfinement, par ces différents exemples, on peut aisément s'interroger sur de gain de qualité de vie que l'acupuncture pourrait apporter à de jeunes femmes atteintes de dysménorrhées. Au vu de la difficulté de diagnostic, et de la problématique de sous diagnostic de l'endométriose, il paraît important de souligner le potentiel effet de l'acupuncture dans la prise en charge alternative des dysménorrhées de manière globale, sans forcément parler d'endométriose.

II-4.2 L'Homéopathie et Aromathérapie

Homéopathie dans la prise en charge alternative de l'endométriose :

L'homéopathie est une science qui repose sur 3 principes fondamentaux : **la similitude, l'infinitésimalité et l'individualisation.**

La similitude énoncée par Samuel Hahnemann en 1796 dit que « toute substance capable d'induire à des doses pondérales chez le sujet sain des symptômes pathologiques, est susceptible, à doses spécialement préparées, de faire disparaître des symptômes semblables chez le malade qui les présente ». Cela signifie que, pour Hahnemann, ce qui peut rendre malade, à dose forte, peut, à dose très faible, guérir.

L'infinitésimalité désigne le fait que les remèdes homéopathiques soient préparés par dilutions successives à partir d'une substance active souche nommée « souche homéopathique ». Deux techniques de dilution sont utilisées, l'hahnemannienne notée DH et CH, et la korsakovienne notée K.

Enfin le médecin homéopathe appréhende globalement la personne et ne s'intéresse pas seulement aux symptômes évoqués par le patient, c'est le principe d'individualisation. (21)

Dans le cas de l'endométriose, voici un tableau récapitulatif des souches homéopathiques les plus connues proposées :

Traitement symptomatique de l'endométriose		
<i>Actaea Racemosa</i>	9 CH, lors des symptômes, 5 granules à renouveler au cours de la journée au besoin	Pour des douleurs variables selon le flux menstruel associées à des douleurs dorsales
<i>Borax</i>		Règles abondantes et douleurs sous forme de crampes pré et post cycle menstruel
<i>Chamomilla Vulgaris</i>		Fortes douleurs lancinantes, règles abondantes associées à des caillots de sang noir
Dilution hormonale : l'endométriose sensible à l'imprégnation hormonale		
<i>Folliculinum</i>	15 ou 30 CH	1 dose par semaine ou à J8 et J20 du cycle
Traitement de fond de l'endométriose		
<i>Actaea Racemosa</i>	15 CH, 1 dose par semaine	Douleurs spasmodiques traversant l'abdomen
<i>Ignatia Amara</i>		Douleurs vives, zones localisées. Menstruations précédées de migraines.
<i>Murex Purpurea</i>		Pesanteur pelvienne améliorée à la pression, menstruations irrégulières.
<i>Nux Vomica</i>		Très fortes douleurs soulagées par le chaud. Menstruations peu abondantes durant longtemps. Irritabilité et hyperactivité.

Aromathérapie dans la prise en charge alternative de l'endométriose :

L'aromathérapie, branche de la phytothérapie, est basée sur la propriété volatile des actifs présents dans les plantes aromatiques. Ces actifs volatils sont extraits des plantes aromatiques par diverses méthodes complexes incluant la distillation à la vapeur d'eau, qui est la plus utilisée. L'AFNOR (Association Française de NORmalisation) définit l'huile essentielle comme :

« Obtenue à partir d'une matière première d'origine végétale, après séparation de la phase aqueuse par des procédés physiques : soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus, soit par distillation sèche ».

Cette extrait liquide et aromatique après séparation physique ou mécanique se nomme donc « huile essentielle ». (22)

L'huile essentielle est très riche en actifs et est composée d'une très grande variété de substances actives étudiées par analyse chromatographique. L'utilisation rigoureuse et l'association

réfléchi d'huiles essentielles chémotypées et à l'origine contrôlée permet d'obtenir de très bons résultats pour la prévention mais aussi la prise en charge de diverses infections bénignes du quotidien.

L'aromathérapie est une pratique très ancienne qui commence plus de 3500 ans avant JC. C'est à Grasse, en France, en 1830, que l'étude des huiles essentielles a vu le jour, et ce n'est qu'en 1935, qu'un chimiste Français, René Maurice Gattefosse fit naître le terme « aromathérapie » à la suite d'une brûlure qu'il s'était faite et a guéri avec de l'huile essentielle de lavande.

L'huile essentielle de sauge sclérée est une des huiles essentielles les plus utilisées pour les maux de la femme. Cependant, dans le cas de l'endométriose, elle sera proscrite car elle présente des propriétés « œstrogène like » que l'on veut, par définition, éviter.

Diverses huiles essentielles trouvent leur place dans le traitement de l'endométriose, par leurs propriétés antispasmodiques, relaxantes, anti-inflammatoires, antalgiques (23)... :

- L'estragon
- La camomille romaine
- Le basilic tropical
- La menthe poivrée
- La lavande vraie
- Le ylang ylang
- Le ravinstara
- Le tea tree

Ces huiles essentielles seront utilisées soit par :

- Application cutanée en massage, dans ce cas, il est nécessaire de diluer l'HE (huile essentielle) avec de l'huile végétale. La proportion à respecter est 10% d'HE pour le reste d'HV (huile végétale).
- Par voie orale, à consommer quelques gouttes sur un comprimé neutre, un morceau de sucre ou une cuillère à café de miel.
- Par inhalation, sur un mouchoir,
- Par fumigation, en diluant quelques gouttes dans un bol d'eau chaude...

Attention il y a des conduites à tenir avec les huiles essentielles car celles-ci peuvent se retrouver toxiques dans certaines situations :

- Ne pas appliquer pure sur la peau sous risque d'irritations et de brûlures.
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 3ans.
- Ne pas utiliser chez la femme enceinte, allaitante ou désirant tomber enceinte.(24)

Dans certaines conditions, les huiles essentielles constituent une aide non négligeable pour les femmes souffrantes d'endométriose en diminuant la douleur ressentie (estragon, menthe poivrée, basilic tropical...), en luttant contre la fatigue et le stress (ylang ylang, lavande vraie) qui peut résulter de cette pathologie.

II-4.3 Lutte contre le stress oxydatif

L'endométriose occasionne, chez les patientes vivant avec cette pathologie, un micro-environnement inflammatoire caractérisé par une hypoxie et un stress oxydatif. De ce fait, les cellules responsables de l'endométriose subissent des modifications génétiques, épigénétiques, métaboliques pour survivre dans ce milieu hostile. Ce sont les voies kinases qui permettent cette telle adaptation cellulaire ; on peut citer : la PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*), mTOR,

MAPK, JNK, NF-kB...). Ces diverses voies sont d'ailleurs connues, et pointées du doigt comme cibles de traitements efficaces contre le cancer, par exemple. Nous pouvons éventuellement imaginer avoir, un jour, accès à des thérapies ciblées contre l'endométriose. En effet, des preuves de plus en plus nombreuses montrent que les cellules responsables de l'endométriose peuvent survivre à un environnement hypoxique en améliorant leur propriété métabolique. De nombreuses études se tournent vers un traitement ciblant les gènes et les protéines qui peuvent affecter les voies métaboliques qui favoriseraient la survie et la croissance des cellules endométriales.(25)

Le stress oxydatif se produit lorsque l'équilibre entre la production de ROS et la défense antioxydante est perturbée. Cela peut être dû à une protection antioxydante insuffisante ou à une production excessive de radicaux libres oxydants : ROS.

Diverses sources de données confirment le rôle du stress oxydatif dans le développement et la progression de l'endométriose. Par-là, le statut du stress oxydatif pourrait représenter la clé pour traiter et, éventuellement, prévenir l'endométriose. (26)

Récemment, les effets bénéfiques d'une **supplémentation en antioxydants** pour le traitement de l'endométriose ont été étudiés par des chercheurs de l'Université d'Ottawa. Il n'y a toujours pas de preuve convaincante à cet égard mais les données sur la vitamine C et la vitamine E contre les effets du stress oxydatif chez les femmes vivant avec l'endométriose ne cessent d'évoluer. Jusqu'à présent, certaines études montreraient que la vitamine C et la vitamine E amélioreraient de manière significative le stress oxydatif tandis que d'autres estiment que des essais contrôlés randomisés plus nombreux et suffisamment puissants sont nécessaires.(27)

De plus, certaines femmes se tournent vers la **vitamine D et les oméga 3**. En effet la vitamine D est connue pour diminuer la prolifération des facteurs inflammatoires ; inflammation qui est retrouvée chez les femmes atteintes d'endométriose. Les oméga-3 quant à eux, permettraient de limiter la survie des cellules, diminuer les facteurs de croissance et donc de limiter la progression de l'endométriose.

L'hypothèse d'une étude, menée en double aveugle, randomisée et contrôlée, sur 69 jeunes femmes de 12 à 25 ans avec confirmation d'endométriose était, que la supplémentation nutritionnelle avec de la vitamine D ou des acides gras oméga 3 améliorerait significativement la douleur et la qualité de vie des jeunes femmes vivant avec l'endométriose.(28)

Pour cette étude, les participantes ont été affectées au hasard pour recevoir 2000 UI de vitamines D3 et 1000 mg d'huile de poissons ou un placebo, tous les jours, pendant 6 mois. Le but principal était d'observer la douleur et secondairement s'interroger sur la qualité de vie et la diminution de l'utilisation des analgésiques.

Voici les résultats ci-contre.

	Placebo		Vitamin D		Fish oil		Vitamin D vs.	Fish oil vs.
	n		n		n		placebo	placebo
							P value	
VAS pain score for worst pain in the past month								
Baseline	22	6.0 (5.1, 6.9)	27	7.0 (6.2, 7.8)	20	5.9 (4.8, 7.0)		
3 mo	20	4.9 (3.7, 6.1)	24	6.2 (5.2, 7.3)	19	5.9 (4.7, 7.1)	0.67 ²	0.19 ²
6 mo	19	4.4 (3.0, 5.8)	23	5.5 (4.2, 6.8)	17	5.2 (3.7, 6.8)	0.97 ²	0.42 ²
P value		0.07 ³		0.02 ³		0.39 ³	0.91 ⁴	0.39 ⁴
Clinically meaningful improvement (>1.6) in monthly VAS pain score from baseline to 6 mo, OR (95% CI)								
	7	1.00 (reference)	12	1.9 (0.5, 6.5)	6	0.9 (0.2, 3.7)	0.32	0.92
SF-12 physical component								
Baseline	20	46.8 (43.3, 50.2)	26	41.6 (38.6, 44.7)	20	45.7 (42.0, 49.5)		
3 mo	17	46.0 (42.1, 50.0)	24	40.7 (37.4, 44.2)	19	49.9 (46.6, 53.2)	0.98 ²	0.05 ²
6 mo	18	49.1 (44.4, 53.8)	22	44.7 (40.4, 49.0)	16	50.4 (46.3, 54.6)	0.72 ²	0.39 ²
P value		0.22 ³		0.23 ³		0.12 ³	0.96 ⁴	0.12 ⁴
SF-12 mental component								
Baseline	20	41.2 (36.3, 46.0)	26	44.5 (40.1, 48.8)	20	44.1 (39.0, 49.2)		
3 mo	17	42.5 (37.9, 47.1)	24	47.4 (43.4, 51.4)	19	45.7 (40.6, 50.9)	0.69 ²	0.98 ²
6 mo	18	41.8 (36.7, 46.8)	22	43.6 (39.0, 48.2)	16	46.9 (41.5, 52.4)	0.70 ²	0.47 ²
P value		0.84 ³		0.19 ³		0.31 ³	0.71 ⁴	0.80 ⁴
Catastrophic thinking score								
Baseline	22	23.1 (19.0, 27.1)	27	25.3 (21.6, 28.9)	20	21.0 (17.3, 24.8)		
3 mo	20	20.0 (16.6, 23.5)	24	21.9 (18.7, 25.0)	19	18.6 (15.7, 21.6)	0.85 ²	0.76 ²
6 mo	19	19.6 (15.4, 23.8)	23	20.8 (16.9, 24.6)	17	20.3 (16.0, 24.7)	0.67 ²	0.52 ²
P value		0.11 ³		0.04 ³		0.06 ³	0.91 ⁴	0.49 ⁴
Nonnarcotic tablets, n/wk								
Baseline	22	2.5 (0.6, 4.3)	27	3.5 (1.8, 5.2)	20	2.9 (1.0, 4.8)		
3 mo	20	2.2 (0.1, 4.4)	24	4.8 (2.8, 6.7)	19	1.7 (0.1, 3.3)	0.37 ²	0.54 ²
6 mo	19	3.3 (0.8, 5.9)	23	3.2 (0.9, 5.6)	16	1.3 (-1.2, 3.7)	0.57 ²	0.80 ²
P value		0.28 ³		0.41 ³		0.14 ³	0.18 ⁴	0.28 ⁴

¹Values are means (95% CIs) unless otherwise indicated. SF-12, Short Form 12; VAS, visual analog scale.

²Test for difference between groups (group-by-time interaction) from baseline to 3 mo and from baseline to 6 mo. Comparing vitamin D or fish oil with placebo.

³Test for change over the study period (baseline, 3 mo, and 6 mo) within each arm (i.e., placebo, vitamin D, and fish oil).

⁴Test for change over the study period (group-by-time interaction) from baseline to 3 mo to 6 mo between each intervention arm (vitamin D or fish oil) and placebo using linear mixed models (fixed effects = study arm, time, and study arm-by-time interaction term; random effect = subject).

Figure 15 : Tableau comparatif des résultats de l'étude sur l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D ou huile de poissons VS placebo dans le cadre de la gestion de la douleur des femmes atteintes d'endométriose(28)

Concernant ces résultats, on remarque qu'il y a une amélioration de la douleur chez tous les patients, y compris ceux ayant reçu le placebo. La prudence de l'interprétation est de mise au vu de l'effet placebo et de l'aspect marketing des compléments alimentaires auprès des jeunes femmes atteintes d'endométriose. La conclusion de cette l'étude est que, la supplémentation en vitamines D, chez ces adolescentes atteintes d'endométriose confirmée chirurgicalement, conduit à améliorer significativement la douleur pelvienne et les pensées négatives qu'engendre l'endométriose pour ces patientes.

II-4.4 L'alimentation

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique bénigne dépendante des œstrogènes et caractérisée par des implants endométriaux ectopiques. Les traitements proposés représentent un grand espoir pour les femmes atteintes de cette pathologie régulièrement invalidante. Cependant toutes les femmes ne peuvent pas avoir droit à ces traitements ; de plus, de nombreux effets indésirables sont reportés à court, moyen et long terme. Comme de nombreuses pathologies multifactorielles, l'alimentation peut avoir un lien causal avec l'endométriose.

Au travers de nombreuses revues et recherches, l'endométriose, dépendante des œstrogènes, apparait intimement liée à l'alimentation. L'objectif commun aux dites études est d'observer l'association entre les aliments et l'endométriose et de déterminer les effets probables des aliments sur l'endométriose. (29)

C'est aux États Unis qu'une des plus grandes études, visant à mettre en lumière le lien entre la consommation des graisses alimentaires et le risque d'endométriose, a été effectuée. En effet, elle regroupe une population de 70 709 femmes dont 1 081 diagnostiquées avec de l'endométriose. Il en résulte que l'acide palmitique est le seul acide gras saturé qui est

significativement associé à un risque accru d'endométriose. Par ailleurs, la consommation élevée d'acides gras trans-insaturés est également un facteur de risque pour l'endométriose alors qu'à l'inverse, les acides gras oméga 3 à longues chaînes réduit le risque de développer cette pathologie.

Par ailleurs, même s'il est difficile d'objectiver une corrélation entre l'alimentation et l'endométriose au vu des nombreux biais d'analyses, il apparaît que la consommation de fruits et légumes verts réduirait le risque d'endométriose. A l'inverse, la viande rouge serait associée à un risque accru de développer de l'endométriose.

Il est urgent d'améliorer la compréhension de l'impact de l'alimentation sur le risque d'endométriose afin de modifier et/ou de prévenir son incidence. La littérature sur l'endométriose et l'alimentation n'est pas encore assez développée pour affirmer un lien de causalité mais, dans l'ensemble comme nous l'avons vu précédemment, la documentation suggère qu'une consommation accrue **d'acides gras oméga-3, d'huiles de poissons a un effet bénéfique sur l'endométriose**. Cela indique qu'il peut y avoir des facteurs de risque modifiables à l'endométriose, entre autres via une alimentation saine et variée qui méritent d'être étudiés.

II-4.5 *Activité physique et sportive*

L'endométriose, comme vu précédemment, n'est pas toujours traitée par contraceptif ou par chirurgie pour diverses raisons (endométriose légère, désir de grossesse, contre-indications...). Il est intéressant de se questionner sur le rôle de l'activité physique d'une femme atteinte de dysménorrhées en général.

En exemple, une étude de 86 étudiantes atteintes de dysménorrhées modérées : 43 étudiantes dans le groupe d'étude contre 43 dans le groupe témoin. Au cours de l'étude menée sur 8 semaines, on observe, sur 2 cycles menstruels, l'impact d'un protocole nommé FITT sur les douleurs menstruelles dans le groupe d'étude versus le groupe témoin qui n'effectue pas ce protocole.

Le protocole FITT est fondé sur une gestion précise pour une pathologie donnée de l'intensité d'exercice, du temps d'exercice et le type d'exercice.

L'échelle McGill de la douleur a été utilisée pour déterminer la gravité de la douleur dans les deux groupes.

L'étude a démontré que la sévérité moyenne de la dysménorrhée pour le premier cycle menstruel sous protocole FITT était significativement plus faible que le groupe témoin (3,06 +/-1,78 et 4,74 +/- 2,14 respectivement) et dans le deuxième cycle menstruel (2,01 +/- 1,54 et 4,61 +/- 2,01 respectivement ; P<0,001).

Table 2: Comparison of dysmenorrhea severity at different times between two intervention and control groups

Variables	(1) Before intervention		(2) The 1 st menstrual cycle after the intervention		(3) The 2 nd menstrual cycle after the intervention		P-value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	(1) vs. (2)	(1) vs. (3)
Interventional group	4.54	1.54	3.06	1.78	2.01	1.54	0.001	0.001
Control group	4.43	1.95	4.74	2.14	4.61	2.01	0.040	0.090
P value	0.770		0.001		0.001		-	-

Figure 16: Comparaison de l'intensité des dysménorrhées entre le groupe d'étude et le groupe témoin sur 2 cycles menstruels consécutifs (30)

Aussi, il est démontré que la durée moyenne de la dysménorrhée au cours du premier cycle menstruel sous le protocole FITT du groupe d'étude était inférieure au groupe témoin (1,29 +/-

0,92 et 2,32 +/- 1,26 respectivement ; P<0,001) ainsi que dans le deuxième cycle menstruel (0,94 +/- 0,93 et 2,13 +/- 1,24 respectivement ; P<0,001).

Table 3: Comparison of duration of dysmenorrhea at different times between two intervention and control groups

Variables	(1) Before intervention		(2) The 1 st menstrual cycle after the intervention		(3) The 2 nd menstrual cycle after the intervention		P value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	(1) vs. (2)	(1) vs. (3)
Interventional group	2.39	1.49	1.29	0.92	0.94	0.93	0.001	0.001
Control group	2.18	1.41	2.23	1.26	2.13	1.24	0.420	0.420
P value	0.510		0.001		0.001		-	-

Figure 17: Comparaison de la durée des dysménorrhées entre le groupe d'étude et le groupe témoin sur 2 cycles menstruels consécutifs (30)

L'étude conclut alors que les activités sportives basées sur un certain protocole organisé pourraient améliorer la dysménorrhée.(30)

Une autre étude apparue dans la revue de la fédération internationale des gynécologues obstétriciens publiée en juillet 2018 (18), amène l'attention sur la pratique de l'activité physique qui, en plus d'un traitement hormonal inhibiteur des gonadotrophines, permettrait une réduction des fréquentes douleurs dues à l'endométriose.

Effectivement, un groupe de femmes utilisant le DANAZOL® comme traitement hormonal inhibiteur a été comparé à un groupe de femmes utilisant le même médicament, mais en entreprenant une activité physique durant 24 semaines d'études. L'étude ne montre pas de différence significative au niveau des douleurs pelviennes dans les deux groupes. Cependant dans le groupe effectuant une activité physique, les douleurs liées à l'endométriose sont réapparues au bout de 16 semaines contre 11 semaines avec le traitement à base exclusivement de danazol. Malheureusement, ce résultat n'est pas statistiquement significatif, il n'y a pas eu de conclusion à ce sujet mais cela laisse l'opportunité de s'interroger sur l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire dans l'endométriose.

Aussi, d'autres études se sont concentrées sur l'impact que le mode de vie, les habitudes alimentaires, la qualité de vie et le stress peuvent avoir sur les femmes atteintes de dysménorrhées. Pour exemple, une étude visant à démontrer l'effet positif de la pratique du yoga a été réalisée avec des femmes non-athlètes atteintes de dysménorrhée primaire âgées de 18 à 22 ans. Trente-quatre volontaires ont été réparties au hasard dans des groupes de contrôle et de yoga. La douleur menstruelle, la condition physique et la qualité de vie ont été évaluées au départ et à la fin de la période d'étude de 12 semaines. Le groupe de yoga a été invité à pratiquer le yoga pendant 30 minutes par jour, deux fois par semaine, pendant 12 semaines à la maison, tandis que le groupe témoin n'a reçu aucune forme d'exercice au cours de la période d'étude. L'étude conclut, après 12 semaines, à une amélioration significative de la douleur menstruelle, de la condition physique et de la qualité de vie dans le groupe de yoga plus que dans le groupe témoin. (31) Cette étude se concentre sur la dysménorrhée primaire mais puisque l'on sait que le mode de vie a une incidence formelle sur l'endométriose, qu'en est-il des bienfaits du yoga sur l'endométriose ? Avec la médiatisation, la vulgarisation et la mise en avant de l'endométriose comme priorité de santé publique ces dernières années, cette interrogation devrait trouver réponse dans quelques temps.

Pour conclure sur la place des traitements alternatifs pour lutter contre l'endométriose de nos jours, voici les résultats d'une étude réalisée en Australie. C'est une étude longitudinale nationale datant de 2012 sur la santé des femmes en Australie nommée « ALSWH ». (32) Elle regroupe 7 427 femmes âgées de 34 à 39 ans et a pour but d'observer le lien et la relation cause à effet entre les douleurs des femmes liées à leur cycle menstruel (regroupant l'endométriose,

les règles douloureuses et irrégulières, le syndrome prémenstruel...) et les visites chez divers praticiens de médecine alternative et paramédicaux (acupuncture, ostéopathe, kinésithérapeute, naturopathe ...) au cours des 12 mois précédant l'étude.

On note dans l'échantillonnage les prévalences suivantes :

- 3,7%, le pourcentage de femmes atteintes d'endométriose dans l'étude,
- 41,2%, le pourcentage de femmes atteintes de syndrome prémenstruel,
- 24,1% le pourcentage de femmes concernées par des douleurs aiguës au cours de leur cycle
- 22,2% le pourcentage de femmes concernées par des saignements irréguliers
- 29,8% les femmes ayant un fort cycle menstruel.

En se concentrant sur les femmes atteintes d'endométriose, l'étude conclut qu'elles sont plus susceptibles d'aller consulter un kinésithérapeute, un acupuncteur ou d'utiliser des vitamines, compléments alimentaires ou encore de faire des activités telles que le yoga ou la méditation ($p < 0,05$).

Finalement, un lien entre les douleurs menstruelles cycliques et les visites chez divers praticiens paramédicaux et de médecine alternative existe mais il est nécessaire d'approfondir les recherches sur ce sujet afin de sécuriser et encadrer ces pratiques et de savoir de quelle manière ces solutions peuvent apporter une aide aux patientes. Alors, si cela est justifié, permettre aux patientes d'être suffisamment bien informées sur les solutions qui peuvent grandement améliorer leur qualité de vie.

Parmi ces solutions, l'accompagnement psychologique peut faire partie de l'arsenal thérapeutique proposé à la patiente. L'endométriose est une pathologie qui affecte dans sa globalité la vie de la patiente, au niveau physique, psychologique, social, ... Cela rend nécessaire la possibilité d'avoir accès à un accompagnant, soutien psychologique pour réapprendre à vivre avec une **pathologie chronique** telle que l'**endométriose**.

III-L'endométriase, une pathologie d'enjeu majeur aujourd'hui

III.1. L'endométriase, une pathologie d'actualité

« Une femme sur 10 est atteinte dans sa chair, dans son quotidien, dans sa féminité, dans son désir de maternité par cette endométriase (...) ce n'est pas un problème de femme, c'est un problème de société ».

Le 11 janvier 2022, le président de la République Emmanuel Macron s'est adressé aux français au cours d'une allocution et a lancé la stratégie nationale de lutte contre l'endométriase.

Cette stratégie nationale a été lancée dans le but de lutter contre l'errance diagnostique et d'améliorer la prise en charge des femmes atteinte d'endométriase. L'élaboration de la stratégie a débuté en mars 2021 et a été mené par Chrysoula Zacharopoulou, députée européenne et gynécologue. (34)

Le Président Emmanuel Macron le souligne, ce n'est pas une responsabilité d'un ministère mais **du gouvernement**. Effectivement l'endométriase touche la femme dans son quotidien et nécessite « l'implication du gouvernement dans son ensemble ». Afin de mener à bien cette mission, près de 200 experts et acteurs de terrains ont été impliqués. On compte parmi eux : des associations de patientes, des professionnels de santé et des chercheurs concernés par l'endométriase. Ces travaux de consultations de grande ampleur ont permis de retenir 5 axes prioritaires d'action, 18 objectifs, 50 mesures et 152 propositions d'actions. (34)

Axe 1 : Informer, communiquer, sensibiliser			
<i>N°</i>	<i>Objectif</i>	<i>N°</i>	<i>Mesures</i>
1	Installer une communication institutionnelle.	1.1	Installation de la stratégie par le Ministère des Solidarités et de la Santé.
		1.2	Réaliser le plan d'actions national et les feuilles de route pour chaque ministère.
2	Communiquer vers le grand public.	2.1	Sensibiliser l'ensemble de la société.
Axe 2 : Renforcer la formation des professionnels			
3	Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé.	4.1	Identifier et prioriser l'endométriose dans les programmes de formation.
		5.1	Développer la formation continue.
4	Sensibiliser et former à l'endométriose les autres professionnels au contact.	6.1	Sensibiliser les enseignants, animateurs, éducateurs et travailleurs sociaux.
Axe 3 : Mieux détecter la maladie			
5	Améliorer la prévention primaire et secondaire.	7.2	Améliorer la prévention et la prise en charge des dysménorrhées sévères au niveau des soins primaires.
6	Améliorer la fiabilité des examens d'imagerie diagnostique de référence.	8.1	Améliorer la performance des radiologues.
Axe 4 : Garantir une prise en charge globale et personnalisée sur tout le territoire			
7	Renforcer l'organisation du parcours de soin.	10.1	Créer des filières territoriales dédiées à la prise en charge de l'endométriose.
		10.2	Établir un parcours personnalisé de soins (PPS) spécifique à la prise en charge de l'endométriose.
8	Garantir l'équité territoriale dans l'accès aux soins.	11.1	Harmoniser l'accès à l'ALD31.
		11.3	Élargir le rôle des sages-femmes dans la prise en charge de l'endométriose.
9	Prise en charge de la douleur chronique.	12.1	Mettre en place des consultations antidouleur spécifiques de l'endométriose.
		12.2	Intégrer les soins de support.
Axe 5 : Promouvoir la recherche et l'innovation			
10	Structurer et développer une recherche française dynamique sur l'endométriose.	13.2	Élaborer une stratégie nationale de recherche.
		13.3	Faciliter et structurer le financement des projets sur l'endométriose.
11	Développer les connaissances épidémiologiques sur l'endométriose.	14.2	Lancer une grande étude épidémiologique nationale sur l'endométriose à partir des établissements et structures de recherche existants.
12	Promouvoir l'innovation sur l'endométriose.	15.3	Au sein de la Station E, mettre en place un incubateur de projets.

Figure 18 : Tableau de synthèse des 5 axes d'action du gouvernement dans la lutte contre l'endométriose, stratégie nationale 2022-2025 (33)

Comme dans toute stratégie, une feuille de route est mise en place avec pour objectif d'améliorer les droits et le quotidien de milliers de femmes atteintes. Cette feuille de route comporte 3 priorités d'action pour la période 2022-2025 (33) :

- **Renforcer la recherche** : 20 millions d'euros sur cinq ans sont réservés à la recherche afin de trouver des traitements thérapeutiques adaptés.
- **Améliorer l'offre de soins** : en permettant en région, l'accès aux femmes souffrant d'endométriose, à des structures territoriales adaptées pour informer les patientes, former et organiser le diagnostic, soigner en orientant si nécessaire les patientes touchées par les formes les plus complexes vers des centres de référence...
- **Accroître la connaissance de l'endométriose** : Former les professionnels de santé mais aussi et surtout informer le grand public sur cette pathologie.

Le but du gouvernement par cette stratégie et ses priorités d'actions est d'améliorer de manière concrète, rapide et globale la qualité de vie des personnes vivant avec l'endométriose en France.

Afin d'accroître la connaissance de l'endométriose, réduire le risque d'errance diagnostique, informer les patientes, sensibiliser les patientes et leur entourage, le gouvernement se lance dans une véritable campagne de communication qui se veut adaptée, scientifiquement approuvée et non anxiogène. On peut d'ailleurs retrouver ce genre d'affiche publicitaire sur différentes plateformes :

Comprendre l'endométriose
Les lésions d'endométriose peuvent se situer...

- sur le muscle utérin
- sur l'ovaire
- sur le péritoine

En France, environ 2,5 millions de femmes sont concernées par l'endométriose

Les symptômes

- règles douloureuses (dysménorrhée)
- douleurs lors de rapports sexuels (dyspareunie)
- douleurs pelviennes régulières
- douleurs ombilicales et/ou abdominales
- douleurs pelviennes ou lombaires jusque dans la jambe
- défécation avec des douleurs
- difficulté pour uriner (dysurie)
- douleurs lombaires

Twitter Facebook LinkedIn @MinSoliSante

LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Figure 19: Affiche information ministère des Solidarités et de la Santé(34)

#Endométriose Vous vous questionnez ? Les points clés à retenir :

- Prendre en compte les signes d'appel**
Si vous ressentez des douleurs pendant vos règles ou vos rapports sexuels (dyspareunie), des douleurs pelviennes fréquentes ou avez du mal à concevoir un enfant, vous souffrez peut-être d'endométriose
- Faire le diagnostic**
Le cas échéant, un examen plus poussé peut vous être prescrit (IRM, échographie endovaginale). Objectif : évaluer le degré de votre endométriose et organiser une prise en charge adaptée
- Bénéficier d'un suivi médical**
Votre cas ne nécessite pas forcément d'opération : pour autant, un suivi médical continu vous sera sans doute recommandé
- Consulter le bon professionnel**
Consultez votre médecin généraliste, votre gynécologue, ou votre sage-femme : c'est une première étape indispensable
- Se voir proposer des solutions personnalisées**
Un traitement d'hormonothérapie peut être mis en place et dans quelques cas, une opération chirurgicale peut être proposée

LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Figure 20: Campagne information #Endométriose ministère des Solidarités et de la Santé (34)

De plus, afin de faciliter et de parler au plus grand nombre, de garantir une équité territoriale d'accès au soin et à l'information, le président de la République, en personne, n'hésite pas à publier sur les réseaux sociaux tel que twitter.

Aussi, afin d'améliorer la communication et la connaissance sur l'endométriose, un point d'honneur est mis à la formation initiale et la formation continue des professionnels de santé médicaux et paramédicaux. De plus, il devient une priorité de favoriser et de développer les liens entre les professionnels de santé en ville : médecin généraliste, sage-femme, gynécologue... Cela afin de diminuer le délai diagnostic et d'offrir une égalité d'accès aux soins de proximité. (35)

L'endométriose est une pathologie chronique, qui s'inscrit dans le temps et qui, de ce fait, impacte considérablement la vie des patientes concernées. Les patientes doivent réapprendre à vivre avec cette pathologie chronique. Sur ce sujet, le gouvernement s'est aussi prononcé par l'introduction de l'endométriose à la liste des affections longue durée dites « hors liste » : ALD 31 qui permet d'amortir le coût de l'endométriose. L'ALD 31 est une liste de pathologies de formes graves ou évolutives ou invalidantes qui ne figurent pas sur la liste ALD 30 mais qui comporte un traitement long d'une durée prévisible supérieure à 6 mois et une prise en charge particulièrement coûteuse. L'inscription à la liste ALD 31 permet la suppression du ticket modérateur au patient et ouvre une prise en charge à 100% sur la base du tarif de la sécurité sociale par l'assurance maladie des frais liés à l'ALD. Le gouvernement promet une amélioration de l'accès à l'ALD 31 en renforçant la communication autour de ce dispositif qui était mal connu et, de ce fait, engendrait de fortes inégalités d'accès.(36)

L'endométriose a des effets non négligeables, sur le rapport au corps, la construction de l'estime de soi mais aussi la fertilité, la vie de couple, les relations familiales professionnelles et sociales... Le gouvernement bien conscient de ces enjeux, en plus de renforcer l'information, de garantir une prise en charge globale et personnalisée sur tout le territoire, celui-ci mise aussi sur l'innovation, la recherche et la détection précoce afin de mieux prévenir l'endométriose et d'en amortir ses conséquences.

III.2. L'endométriose, vers un diagnostic simplifié pour les professionnels de santé comme pour le patient.

◆ Vers une détection précoce et précise de l'endométriose : **dispositif ENDOTEST®** (37).

Comme énoncé précédemment, la prévention, le diagnostic fiable et précoce est une des priorités d'action du gouvernement. La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose lancée en janvier 2022 présente pour axe 3 « mieux détecter la maladie ». En effet, l'endométriose longtemps taboue et les douleurs ressenties par les femmes peu prises au sérieux, l'errance diagnostique de l'endométriose s'élèverait entre 8 et 12 ans. Face à une pathologie aussi invalidante que l'endométriose et avec une prévalence proche de 10% des femmes en âge de procréer dans le monde, il est primordial d'axer sur la prévention et la détection précoce de celle-ci.

Ce fut l'objectif et la priorité d'une équipe française de médecins experts de l'endométriose et des ingénieurs en intelligence artificielle qui ont mis au point un **test diagnostic de l'endométriose basé sur le séquençage des micro-ARN présents dans la salive**. Une innovation mondiale créée par la société Ziwig ; ce test salivaire, qui permet la détection de toutes les formes d'endométriose avec une fiabilité proche de 100%, est nommé **ENDOTEST®** diagnostic. Ce dispositif in vitro réservé à l'usage professionnel pour le diagnostic de l'endométriose sur échantillon salivaire, possède le marquage CE et est actuellement évalué par les autorités de santé française afin de voir, dans un futur proche, son inscription dans le parcours de soin et son remboursement par l'assurance maladie.



Figure 21 : ENDOTEST® Diagnostic (37)

Si et lorsque la commercialisation du test sera autorisée, alors les patientes concernées devront réaliser le test par un auto-prélèvement salivaire qu'elles n'auront plus qu'à envoyer au laboratoire pour que l'échantillon soit analysé. En quelques jours les patientes pourront avoir un résultat avec une fiabilité forte, la sensibilité du test est de 97% tandis que la spécificité est de 100% avec une précision diagnostique de 98% (AUC). En clair, si le test ressort négatif alors on est certain à 100% que la patiente n'est pas atteinte d'endométriose. L'échantillon en laboratoire sera donc analysé par séquençage haut débit des micro-ARN présents dans la salive à l'aide d'un logiciel de criblage de pointe pour traiter un très grand volume de données rapidement.

Le diagnostic précoce, la prévention chez les femmes en âge de procréer et la prise en charge adaptée de l'endométriose sont des points d'enjeux majeurs de santé publique de nos jours. L'endométriose, si elle est prise en charge efficacement peut stagner voire régresser, dans le cas contraire, et si la douleur se chronicise, alors à l'inverse, elle est amenée à évoluer et à s'aggraver au cours des années... En effet, la persistance de la douleur engendre un phénomène d'hypersensibilisation. Cela signifie que le seuil de la perception de la douleur diminue pour évoluer vers la sensibilisation du système nerveux central à la douleur de manière chronique. (38) (39) De ce fait, une mémoire de la douleur se développe au niveau du système nerveux. Par-là, le cerveau augmentera l'information douloureuse et la rendra toujours présente et cela, parfois même lorsque les lésions seront supprimées par la chirurgie par exemple. Ces douleurs deviendront alors neuropathiques et devront être traitées par des traitements lourds, coûteux, au long court. Aussi, un suivi en centre anti-douleur et une prise en charge complémentaire par des thérapies douces telles que l'hypnose, la sophrologie, la kinésithérapie est fortement recommandée pour ce genre de douleurs à fort impact sur la santé mentale, les liens sociaux et les activités professionnelles... Il est nécessaire de diagnostiquer l'endométriose précocement afin d'éviter ces graves conséquences physiques, psychologiques mais aussi économiques.

Justement, afin d'évaluer les conséquences économiques de l'endométriose, l'étude Endocost a été réalisée pour évaluer le coût direct et indirect de l'endométriose. C'est une étude prospective sur 10 centres de références en Europe et 2 aux États Unis comprenant des patientes diagnostiquées avec de l'endométriose et ayant eu des symptômes entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2008. L'étude s'est déroulée comme suit :

- Les patientes ont reçu un questionnaire prospectif à compléter durant huit semaines à compter du 2 octobre 2009. Les patientes devaient relever sous forme de journal le coût lié à l'endométriose et leur qualité de vie.

- Dans un second temps, pour tirer un meilleur avantage scientifique de l'étude, les patientes devaient, cette fois-ci sous forme d'étude rétrospective, remplir le questionnaire pour les huit semaines précédant le 2 octobre 2009.(40)

L'étude montre que le coût direct et indirect de l'endométriose en fait un enjeu de santé majeur de nos jours.

Si on se focalise sur l'impact économique direct et indirect de l'endométriose, dans les pays occidentaux, il est estimé que le coût annuel moyen de l'endométriose est de 9 579€ par femme. Quant au coût sociétal de la maladie, il est estimé à 10,6 milliards d'euros en France.(37)

L'endométriose est une pathologie d'actualité avec de nombreux enjeux : médicaux, sociétaux, économiques... Avec des avancées scientifiques comme l'ENDOTEST® il est possible, dans les années à venir, de voir un réel bouleversement de l'ensemble de la prise en charge de l'endométriose. Cette innovation permet de **diagnostiquer précocement et de manière non invasive**, par ce fait, de **toucher plus de femmes en âge de procréer** et de **ralentir voire stopper l'évolution** des douleurs. Elle permet aussi, **d'améliorer la prise en charge** des patientes et faciliter leur **parcours de soins**.

- ◆ Vers une détection simplifiée des formes moyennes à sévères de l'endométriose : **l'algorithme DEVA (41) (42)**

L'algorithme Shiny Deva, est une aide au diagnostic des formes moyennes à sévères de l'endométriose, développé par l'équipe du professeur Arnaud Fauconnier, chef de service Gynécologie obstétrique du Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.

Cet algorithme découle d'une étude Française qui a duré 3 ans, de janvier 2017 à décembre 2019. Au cours de l'étude, 302 patientes (105 patientes vivant avec une endométriose prouvée par biopsie et 197 cas contrôlés non malades) âgées de 18 à 45 ans ont dû répondre à un questionnaire de 21 questions, prenant en compte leur âge, sur les douleurs qu'elles pouvaient ressentir. Ce questionnaire a été élaboré avec l'aide de l'association EndoFrance qui lutte activement contre l'endométriose et soutient les femmes malades. L'étude a été validée scientifiquement et a été publiée dans le journal de gynécologie obstétrique « Fertility and Sterility » en septembre 2021.

Il est démontré que l'algorithme prédit avec une spécificité de 98% la probabilité d'être atteinte d'une forme moyenne ou grave d'endométriose mais il ne remplace aucunement une consultation médicale. D'ailleurs, l'algorithme, certes accessible par tous, a pour population d'utilisation cible les médecins qui pourront plus précisément déterminer le parcours de soins adapté pour leur patiente.

Le résultat de l'algorithme affiche une probabilité faible, moyenne ou forte d'être atteinte d'une forme moyenne ou grave d'endométriose.

En ce sens, cet outil apparait comme une aide au diagnostic de l'endométriose et permet d'optimiser le parcours de soin, réduire l'errance médicale et favoriser une prise en charge rapide, personnalisée et adaptée de la patiente.

Cet outil numérique est accessible gratuitement, par tous, sur les sites internet tel que EndoFrance ou encore Shiny DEVA.

Lien d'accès au site Shiny DEVA : <https://arnaudfauconnier.shinyapps.io/shinyDEVA/>

Paramètres d'entrée

Age :

Au cours des derniers mois, avez-vous souffert de façon régulière de :

Douleurs pelviennes spontanées :

Douleurs fortes, violentes, localisées dans le bas du ventre, pendant les règles :

Douleurs fortes, violentes, localisées dans le bas du ventre, en dehors des règles :

Les douleurs sont d'une forte intensité, elles sont violentes, envahissantes, insupportables :

Statut/Sortie

[1] "Le serveur est prêt pour le calcul."

Vous appartenez au :

Votre probabilité d'avoir une endométriose est de :

Calcul basé sur vos réponses au questionnaire et sur un taux de prévalence hypothétique de 34 % avant le test. Ce calcul ne remplace pas une consultation médicale.

Figure 22 : Présentation de l'algorithme DEVA (43)

Enfin, grâce à l'intelligence artificielle et l'utilisation d'outils numériques toujours plus précis, la recherche ne cesse d'évoluer, ce qui promet pour l'avenir de nombreuses évolutions dans le diagnostic et la prise en charge de maladie comme l'endométriose. La Phytothérapie est d'ailleurs au cœur de nombreuses études scientifiques pour prouver son efficacité dans la gestion de la douleur des femmes atteintes d'endométriose. Voici quelques exemples, non exhaustif, de plantes à fort potentiel dans la gestion des douleurs des femmes atteintes d'endométriose.

Chapitre 2 : La place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'endométriose

Tout d'abord, avant de débiter cette partie sur la place de la phytothérapie dans la prise en charge actuelle de l'endométriose, il faut savoir que la plupart des produits de phytothérapie appartiennent à la catégorie des compléments alimentaires. Voici un point sur la définition et la législation des compléments alimentaires.

Selon l'EFSA, l'autorité européenne de sécurité de l'aliment, un **complément alimentaire est une source concentrée d'éléments nutritifs ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, commercialisés sous forme de « dose » (pilules, comprimés, gélules ou liquide sous forme de doses mesurées.). Ceux-là sont destinés à corriger des carences nutritionnelles, à maintenir un apport adéquat en nutriments ou à soutenir des fonctions physiologiques spécifiques. Attention, ce ne sont pas des médicaments et, en cela, ils n'exercent pas d'action pharmacologique, immunologique ou métabolique et donc ils ne peuvent pas être destinés à traiter ou prévenir des maladies chez l'homme ou à modifier les fonctions physiologiques.**

La réglementation des compléments alimentaires dans l'Union Européenne est très stricte afin de protéger les consommateurs de tous risques pour leur santé. Les compléments alimentaires sont réglementés en tant qu'aliments, des règles harmonisées ont été élaborées par la Commission Européenne pour réglementer les nutriments qui peuvent être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires vendus en France.

La législation européenne de référence dans le domaine des compléments alimentaires est la directive 2002/46/CE. Celle-ci regroupe une liste de vitamines et substances minérales autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires et informe des exigences d'étiquetage des différents produits. (44)

Les compléments alimentaires présentent des allégations sur leur emballage afin de présenter leurs propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou leurs composants.

Une allégation peut soit être dite « nutritionnelle » ou être dite « de santé ». Dans la première, l'allégation revendique la teneur d'un nutriment dans un aliment, on retrouve en exemple **l'allégation nutritionnelle « riche en calcium »**. **L'allégation dite de santé, quant à elle, met en évidence le lien entre un nutriment et l'état de santé, à l'exemple, « les oméga 3 réduisent les risques cardio-vasculaires »**. Attention, il est formellement interdit pour ces allégations d'exposer la capacité d'un nutriment à prévenir ou avoir une action thérapeutique à l'égard d'une pathologie, à l'exemple, « le calcium prévient l'ostéoporose ».

C'est l'EFSA l'autorité compétente pour évaluer les allégations de santé, et, plus généralement les allégations sont harmonisées à l'échelle européenne par le règlement 1924/2006 depuis 2007.(45)

Enfin les compléments alimentaires ne doivent pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée ainsi qu'un mode de vie sain.

I. Gattilier – *Vitex agnus-castus* (L.1753)

I.1. Historique

Au Moyen Age, le fruit séché du Gattilier était autrefois connu pour calmer les pulsions sexuelles des moines. Nommés pour cela, « poivres des moines », les baies séchées étaient d'ailleurs de manière ancestrale placées dans les matelas des lits médiévaux. Avec le temps, on sait que le fruit du gattilier renferme des composés chimiques qui équilibrent la production de progestérone et d'œstrogènes et bloquent l'action des hormones androgènes.



Figure 23 : Photo du fruit du gattilier appelé "poivre des moines" (48)

I.2. Description botanique et partie utilisée

Le gattilier est un arbuste buissonnant méditerranéen, poussant en Grèce et en Italie et pouvant atteindre 5 mètres de haut. Ces feuilles sont dites composées-palmées car elles présentent plusieurs folioles partant d'un même sommet, le pétiole. Ses inflorescences sont en épi composés de grappes de petites fleurs violacées, cela en fait un très bon mellifère.

Il appartient à la famille des *Lamiaceae*. Son fruit appelé baie, drupe ou encore poivre des moines lorsqu'il est séché, contient des composés terpéniques, des iridoïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes ou encore des essences, c'est ce fruit qui est utilisé en pharmacologie.(46)(47)(48)



Figure 24 : Inflorescences du Gattilier (48)



Figure 25: Fleurs et feuilles du Gattilier (48)



Figure 26 : Photo du Gattilier (49)

I.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Gattilier dans la prise en charge de l'endométriose

Le gattilier est connu pour ses effets bénéfiques sur les désordres hormonaux féminins tels que le syndrome prémenstruel, les douleurs au cours des menstruations ou encore les règles irrégulières et la ménopause.

De nombreuses études et essais cliniques sont réalisés afin de prouver et attester les potentiels effets bénéfiques de cette plante sur les troubles hormonaux féminins.

Il semblerait que ce soit les **substances diterpéniques** contenues dans le fruit qui soient à l'origine de cet effet en ayant une **action agoniste dopaminergique sur l'hypophyse**. La stimulation dopaminergique par l'hypophyse réduit la sécrétion de prolactine et augmente la sécrétion de progestérone par l'ovaire. (50)

I.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine

En pharmacie, différents compléments alimentaires présentent le gattilier comme aide au confort prémenstruel, menstruel ou encore ménopausique. Ci-contre un tableau non exhaustif des différents produits retrouvés en pharmacie.

Arkopharma – GATTILIER :



Figure 27 : Complément alimentaire Gattilier, Arkopharma (51)

Le laboratoire Arkopharma présente dans sa gamme arkogélule, un produit composé exclusivement de gattilier. L'allégation de santé est présentée comme « **aide au bien être féminin en période prémenstruel et ménopausique** ».

- Composition en principe actif d'1 gélule : 95mg de poudre de fruit de Gattilier.
- La posologie est de 1 gélule par jour avec un grand verre d'eau.

Certifié BIO, fabriqué en France et répondant à de nombreuses normes et certifications en vigueur. (51)

Précautions d'emploi liées au Gattilier :

Il est important, dû à l'action pharmacologique du Gattilier, de ne pas utiliser ce produit chez : les femmes enceintes ou allaitantes, les femmes avec des antécédents ou risques de cancer du sein, ou encore chez des enfants.

Nutergia – ERGYFEMINA :

Le laboratoire Nutergia présente un complexe nommé « ErygFemina » composé de plusieurs plantes et oligoéléments dont fait partie le Gattilier. L'allégation de santé est ici « **bien être féminin** » au cours du cycle menstruel et de la ménopause.(52)



Figure 28 : Complément alimentaire ErygFemina, Nutergia (52)

- Pour une dose de 20 ml, on retrouve : 500mg d'Alchémille, 500mg d'Hysope, 500mg de cumin, 400mg de Thym, **80mg de Gattilier**, 56 mg de Magnésium, 1,5 mg de Zinc et 10µg de Molybdène.
- La posologie est de **10 à 20 ml par jour à diluer** dans un grand verre d'eau du 15^{ième} au 25^{ième} jour du cycle.

Fabriqué en Aveyron et répondant à de nombreuses normes et certifications en vigueur.

Précautions d'emploi liées au Gattilier :

Il est important, dû à l'action pharmacologique du Gattilier, de ne pas utiliser ce produit chez : les femmes enceintes ou allaitantes, les femmes avec des antécédents ou risques de cancer du sein, ou encore chez des enfants.

II. Curcuma – *Curcuma Longa* (L.)

II.1. Historique

Le curcuma est une plante herbacée, vivace et caractérisée par le rhizome pouvant mesurer de 60cm à 100cm de haut. Cette plante originaire d'Inde et de Malaisie fait partie intégrante de la culture du sous-continent indien et est très connue tant pour ses propriétés nutritionnelles, cosmétiques ou encore médicales. Cultivée depuis l'Antiquité en Inde, il semblerait qu'à l'époque, un massage à la poudre de curcuma aidait à soigner les malaises cardiaques.

Les feuilles du curcuma sont dites oblongues et lancéolées, donc, plus longues que larges et rétrécies en pointe à leur extrémité. Sur la tige, les feuilles sont alternées, vertes et peuvent mesurées jusqu'à 50 cm de long.

Les fleurs du curcuma sont regroupées en épi stérile pouvant mesurer jusqu'à 20 cm de long. Ce n'est donc pas par les fleurs que le curcuma se reproduit mais par le bouturage spontané du rhizome. C'est en effet un grand ensoleillement et un sol très fertile qui permet la propagation du curcuma. (53)



Figure 29 : Illustration schématique du Curcuma : fleur, rhizome, feuille (53)



Figure 31 : Photo d'une fleur de Curcuma (53)

II.2. Description botanique et partie utilisée

Le rhizome aromatique du Curcuma est ellipsoïde de couleur jaune d'or à l'intérieur. La partie centrale du rhizome est appelée le « curcuma-mère », c'est cette partie qui est utilisée pour ses vertus médicinales. Parallèlement, les « doigts » du rhizome sont, quant à eux, plutôt connus et utilisés en cuisine.



Figure 30 : Photo d'un rhizome de curcuma (53)

II.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Curcuma dans la prise en charge de l'endométriose

Le curcuma est principalement composé de saccharides et polysaccharides, de curcuminoïdes qui donnent cette couleur jaune, de lignanes, d'acides phénoliques ou encore d'huiles essentielles. La **curcumine** est le principe actif du curcuma, il fait partie de la famille des curcuminoïdes. C'est la curcumine qui est le composant des compléments alimentaires à base de curcuma.

Le curcuma est reconnu comme sûr par de nombreuses autorités compétentes comme la Food and Drug Administration aux États Unis ou encore l'EFSA. **En France, il est conseillé de ne pas dépasser une dose journalière à 180mg de curcumine par jour pour un adulte de 60 kg.** La curcumine très bien tolérée, présente de nombreuses propriétés intéressantes pour l'homme.

Les études sur les bienfaits de la curcumine sur l'endométriose sont encore peu nombreuses mais très prometteuses.

Il est observé que la capacité de prolifération, d'implantation et de survie des cellules endométriales des femmes atteintes d'endométriose est majorée par rapport aux femmes non malades. De plus, les cellules endométriales des femmes malades auraient une sensibilité réduite à l'apoptose à cause d'une expression accrue en facteur anti-apoptotique de type Bcl-2 et une expression diminuée en facteur apoptotique de type Bax.

Une étude de 2012 sur des souris BALB/c (domestique albinos élevée en laboratoire) a été réalisée afin d'observer l'effet de la curcumine sur l'apoptose des cellules endométriales.

La première phase de l'étude a consisté à traiter les souris pendant 3 jours avec différentes doses de curcumine à : 12mg/kg, 24mg/kg et 48mg/kg.

Au bout des 3 jours, les souris ont été greffées avec des cellules endométriosiques péritonéales. Ensuite, dans un deuxième temps, les souris ont reçu soit une dose de 48mg/kg de curcumine soit un anti-inflammatoire, le célécoxib durant 5 jours.

Les résultats de l'étude montrent que la curcumine aurait diminué le développement des cellules endométriosiques et qu'il aurait augmenté le ratio facteur pro-apoptotique Bax / anti-apoptotique Bcl-2 par rapport au groupe témoin.

La curcumine apparaît comme modulateur de l'expression et de l'activité de certains facteurs de croissance clés dans la prolifération des cellules endométriales ectopiques, tel que : EGF, HER-2, FGF, VEGF et IGF-1.

Aussi, dans d'autres études, il est montré que la curcumine réduirait l'inflammation en régulant les marqueurs inflammatoires tels que le facteur NF- κ B / les interleukines (IL-1 β , IL-6, IL-8) / le TNF- α dans les macrophages de souris ou encore le facteur MCP-1 dans les adipocytes.

Les radicaux libres et le stress oxydatif jouent un rôle majeur dans l'endométriose, en plus d'augmenter la croissance des cellules endométriales, ils augmenteraient la capacité d'adhésion de ces cellules endométriales ectopiques. Dans certaines études, le curcuma montre aussi son effet sur les radicaux libres et le stress oxydatif en diminuant les taux plasmatiques de radicaux libres dans des souris atteintes d'endométrioses et traitées soit par letrozole + curcuma ou par seulement du curcuma par rapport aux souris témoins non traitées.(54)

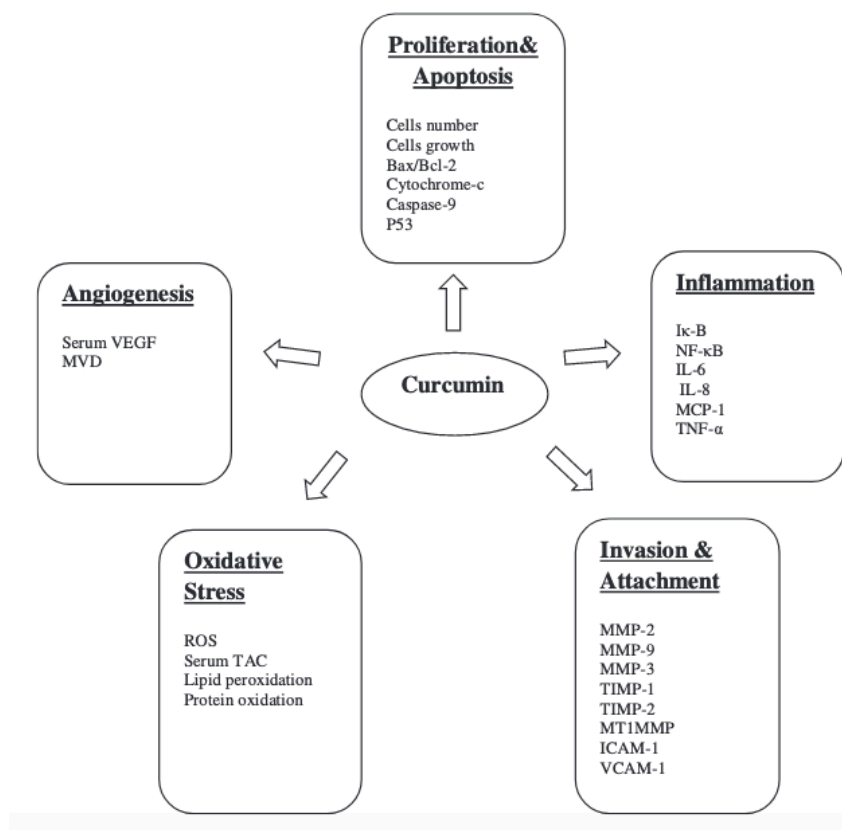


Figure 31 : Schéma de synthèse de l'action du curcuma (54)

Au vu de ses actions pharmacologiques très intéressantes, le curcuma est aujourd'hui largement utilisé en médecine pour son action anti-inflammatoire dans le confort articulaire. De nombreux compléments alimentaires composés de curcuma sont présents sur le marché pharmaceutique et ont pour allégation de santé : « aide au confort articulaire ».

Il est possible que, dans quelques années, cette allégation soit élargie au bien être féminin.

II.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine

Afin de ne pas dépasser la dose journalière fixée par l'EFSA, **l'Anses a plafonné à 153mg pour un adulte de 60kg, la dose apportée par les compléments alimentaires à base exclusivement de curcuma.** En effet, il est important de savoir que certains composés tels que la pipérine potentialisent l'action du curcuma en augmentant considérablement sa biodisponibilité, il faut donc être vigilant. A forte dose, le curcuma peut induire des effets indésirables et une certaine toxicité.(55)

Arkopharma – CURCUMA/pipérine :



Figure 32 : Complément alimentaire Arkopharma-Curcuma et pipérine (56)

Le laboratoire Arkopharma, dans sa gamme Arkogélule présente des gélules à base de curcuma et de pipérine. La pipérine permet de potentialiser l'action et améliorer la biodisponibilité du curcuma. Il est important de faire attention au dosage de curcuma afin de ne pas dépasser la dose maximale fixée par l'ANSES de 153 mg pour un adulte de 60 kg soit 2,55 mg/kg. L'allégation de santé présente ci-dessus est « confort articulaire », en effet le curcuma est pour l'instant surtout utilisé pour aider au soulagement des pathologies articulaires.

- Pour 2 gélules, on retrouve : 560 mg de poudre de Curcuma dont 108 mg d'extrait de Curcuma avec une concentration en **curcumines de 103 mg** // puis 16 mg d'extrait de poivre noir avec une concentration en **pipérine de 15 mg**.
- La posologie est de **2 gélules le matin** avec un grand verre d'eau au petit déjeuner.

Certifié BIO, fabriqué en France et répondant à de nombreuses normes et certifications en vigueur.(56)

Précautions d'emplois liées au curcuma :

Il est important, dû à l'action pharmacologique du Curcuma, de ne pas utiliser ce produit chez : les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes sous anticoagulants, les personnes souffrant de modification de la fonction hépatique ou biliaire ou présentant des calculs biliaires.

Prescription Nature - CURCUMA :



Figure 33 : Complément alimentaire Curcuma Prescription Nature (57)

La laboratoire prescription Nature présente le curcuma comme **aide à la santé des articulations et antioxydant**. En plus d'avoir une action anti-inflammatoire, le curcuma est présenté ici comme maintien à l'efficacité du système immunitaire, protection cellulaire ou encore comme aide à la digestion et aide au bon équilibre nerveux et santé du foie.

- Pour 3 gélules, on retrouve : 1200 mg de Curcumin C3 complex® (extrait de rhizomes de curcuma longa titré à 95% de curcuminoïdes) et 5 mg de biopipérine® (extrait du fruit de poivre noir titré à 95% de pipérine).
- La posologie peut varier de **1 à 3 gélules par jour**.

Prescription Nature est un laboratoire situé à Vendargues dans l'hérault qui s'engage à utiliser des ingrédients strictement autorisés en France et en Europe, de haute qualité et au plus proche de la nature répondant à des normes strictes de contrôle.

Précautions d'emplois liées au curcuma :

Il est important, dû à l'action pharmacologique du Curcuma, de ne pas utiliser ce produit chez : les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes sous anticoagulants, les personnes souffrant de modification de la fonction hépatique ou biliaire ou présentant des calculs biliaires.

III. Camomille Romaine – *Chamaemelum nobile* (L.) All.

III.1. Historique

La Camomille romaine, de la famille des Astéracées, est une plante herbacée d'environ 30 cm, les capitules floraux sont odorants et solitaires, la tige est quant à elle fine et couverte de petits poils. Les feuilles sont finement divisées. Elle pousse en Europe et en Afrique du Nord.

Son nom ne vient pas de son origine puisqu'elle ne vient pas de Rome, mais vient de son nom grec : *kamāi* (= sur le sol) et *mélon* (= pomme). En effet c'est une plante rampante proche du sol d'odeur rappelant celle de la pomme. Il est important de ne pas confondre la camomille romaine avec la camomille matricaire. (58)



Figure 34 : Image de la Camomille romaine en vue rapprochée (58)

III.2. Description botanique et partie utilisée

La partie utilisée de la Camomille romaine en phytothérapie est le capitule. Celui-ci possède de nombreux composants tels que : des huiles essentielles de couleur bleu clair dû à la présence de chamazulène, des lactones sesquiterpéniques, des flavonoïdes et des composés phénoliques. La camomille romaine en raison de ses nombreux composés présente aussi de nombreuses propriétés largement utilisées de nos jours dans le milieu médical. La camomille est connue pour ses propriétés eupeptiques, emménagogues (stimule le flux sanguin dans la région pelvienne et l'utérus et soulage les dysménorrhées), carminatives, antidépresseur et sédatif, antihypertensive, ou encore antalgique et anti-inflammatoire et bien d'autres.

La camomille est bien connue pour soulager les troubles menstruels, les aménorrhées, dysménorrhées ou les troubles liés à la ménopause. Il semblerait que l'**Apigénine** contenue dans la camomille romaine, un flavonoïde, bloquerait une étape de la chaîne de fabrication des œstrogènes et donc aurait une potentielle action dans les dysménorrhées et l'endométriose.



Figure 35 : Illustration de la Camomille romaine (59)

III.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Camomille romaine dans la prise en charge de l'endométriose

L'apigénine est un flavonoïde faisant parti des composants de la camomille romaine. Cette molécule déjà bien étudiée présente des propriétés antiprolifératives, anti-inflammatoires et angiogéniques très intéressantes dans la prise en charge de certaines pathologies chroniques et métaboliques ou encore dans les cancers. La place de l'apigénine dans l'endométriose est de plus en plus étudiée et est source de bon espoir. En effet, l'utilisation de la phytothérapie dans une pathologie telle que l'endométriose présente une réelle plus-value pour les traitements actuels qui sont, pour l'instant, pratiquement exclusivement hormonaux et qui empêchent donc une femme traitée de tomber enceinte.(60)

Dans l'étude ici présente, l'effet de l'apigénine a été démontré sur deux lignées cellulaires d'endométriose humaine : VK2/E6E7 et End1/E6E7. Il a d'abord été mis en avant que l'apigénine a **réduit la prolifération et provoque l'apoptose des deux lignées cellulaires citées ci-dessus.**

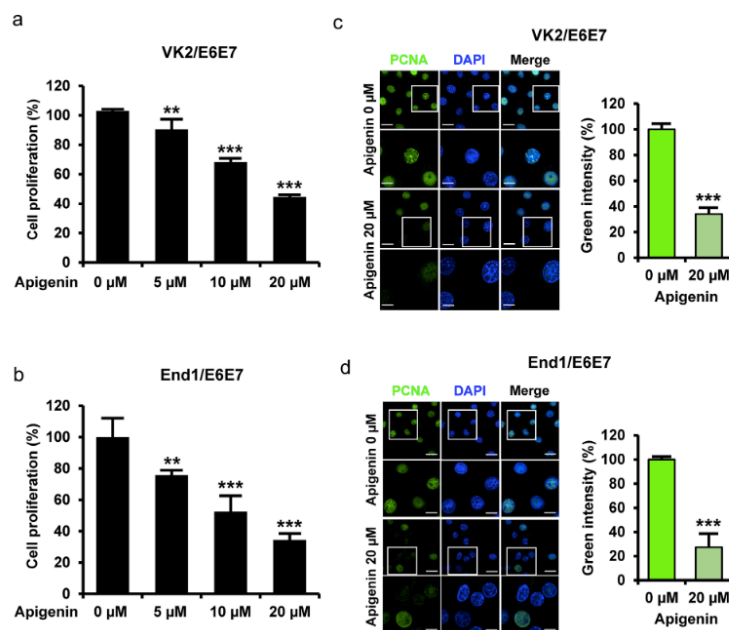


Figure 36 : Résultats de l'étude sur l'effet de l'apigénine sur la prolifération des lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7.(61)

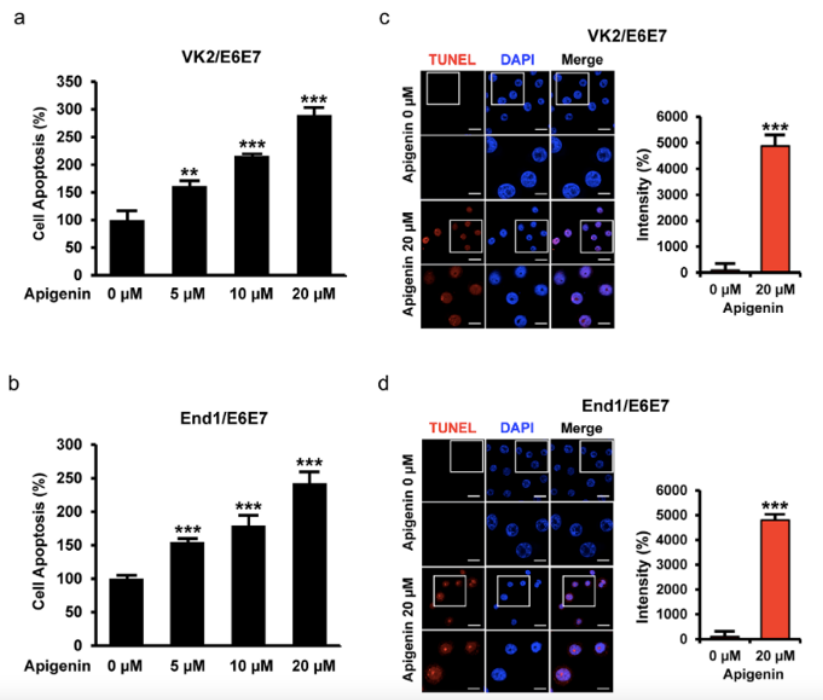


Figure 37 : Résultats de l'étude sur l'effet de l'apigénine sur l'apoptose des lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7. (61)

L'action de l'apigénine a été observée pour différents dosages et comparée à un lot témoin de cellules non traité pas apigénine. Différentes techniques d'immunomarquages (PCNA, DAPI, merge, TUNEL) ont été ensuite utilisées afin d'appuyer les résultats. On observe ci-contre une augmentation de l'apoptose en fonction de la dose croissante en apigénine et une diminution de la prolifération cellulaire lors d'un dosage croissant en apigénine.

De plus, l'apigénine perturbe l'activité mitochondriale en provoquant une **augmentation de la concentration en calcium issu du réticulum endoplasmique, dans le cytosol des cellules endométriales ciblées et en augmentant la concentration en protéines pro-apoptotiques de type Bax**. Enfin il est montré que l'apigénine provoque une **accumulation de radicaux libres ROS au niveau des mitochondries des cellules endométriales citées** et que **l'apoptose des cellules endométriales sous apigénine se fait par la voie de signalisation cellulaire ERK1/2, JNK et AKT**. En somme, l'apigénine pourrait se dresser comme une nouvelle innovation thérapeutique face aux limitations actuelles des traitements contre l'endométriose. Ci-dessous, une illustration de synthèse de l'action de l'apigénine. (61)

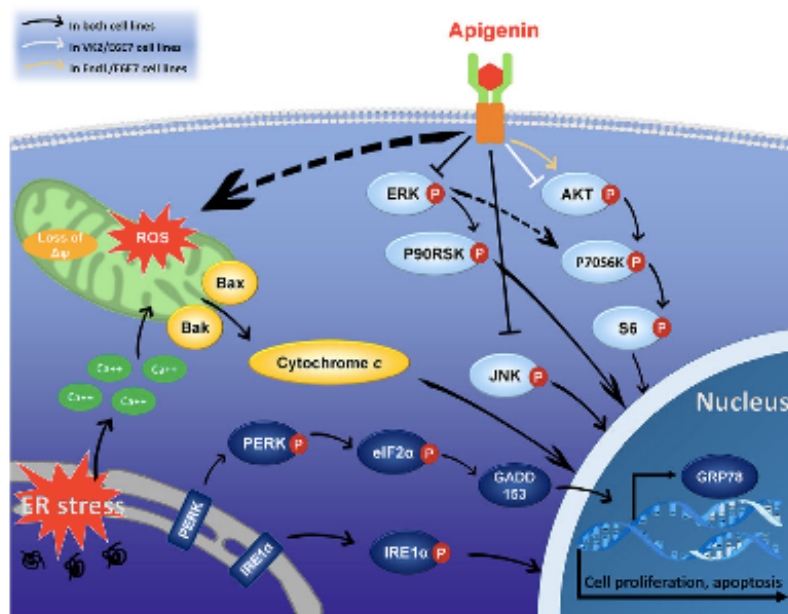


Figure 38 : Résumé de l'action de l'apigénine sur les lignées cellulaires endométriales humaines VK2/E6E7 et END1/E6E7. (61)

III.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine

Pour ses propriétés apaisantes dans les troubles menstruels, les dysménorrhées, la ménopause ou encore éventuellement dans l'endométriose, c'est la plante entière qui doit être utilisée. L'huile essentielle de camomille Romaine aura moins d'action dans ce domaine.

Laboratoire IPHYM - Camomille romaine (62) :



Figure 39 : Laboratoire IPHYM, Camomille romaine (62)

Utilisée en tisane les capitules entiers renferment de nombreuses propriétés précédemment citées. C'est ce que propose le laboratoire IPHYM, crée en 1972 et situé proche de Lyon. Le

laboratoire met en avant l'action eupeptique de la camomille en tisane mais aussi sa capacité à stimuler l'appétit, son effet antispasmodique ou encore son action sur le cycle menstruel et le sommeil.

Utilisation :

- Versez de l'eau frémissante sur les capitules.
- Laissez infuser pendant 5 à 15 minutes.
- Filtrez et dégustez à distance des repas.

La camomille romaine présente peu de risque, il est nécessaire cependant d'être vigilant avec les personnes allergiques au pollen.

La fabrication de cette tisane suit la pharmacopée européenne en vigueur.

IV. Coriandre – *Coriandrum sativum* L.1753

IV.1. Historique

De la famille des *Apiacea*, la coriandre est une plante herbacée annuelle pouvant aller jusqu'à 60 cm de haut. C'est une plante aromatique, qui pousse dans les zones tempérées du monde entier où les sols sont calcaires perméables et frais. La coriandre est plus particulièrement connue en Asie, Amérique Latine et dans les régions méditerranéennes où elle est utilisée comme condiment en cuisine.

L'odeur dégagée par la plante entière et les fruits immatures, est désagréable et est dite « odeur de punaise ». D'ailleurs le nom de la coriandre vient du grec « koris », qui signifie punaise. A contrario, l'odeur du fruit mûr est lui très agréable, avec son parfum musqué, le fruit mûr figurait dans les filtres d'amour au Moyen-Âge. (63)



Figure 40 : Illustration de la coriandre(63)

La coriandre est composée de tiges caractéristiques grêles et striées portant des feuilles glabres. Ce sont préférentiellement les feuilles inférieures, de forme dentelée qui sont connues et utilisées en cuisine, leur goût atypique a la particularité de ne pas plaire à tous. L'inflorescence est typique de la famille des *Apiaceae*, ce sont des petites fleurs blanches ou rose-mauves très pales disposées en ombelles. Enfin, les fruits de cette herbacée sont des diakènes, ils ressemblent à des graines car ils sont secs, leur diamètre fait quelques millimètres, ils sont creux et de couleur brun clair. Le goût orangé des fruits est différent de celui des feuilles, ils sont utilisés soit entiers soit moulus ou bien en huile essentielle.

IV.2. Description botanique et partie utilisée

La coriandre est utilisée à des fins médicinales depuis l'Antiquité, elle était déjà à cette époque utilisée, du fait de ses propriétés digestives et carminatives (soulager les gaz). En phytothérapie, aromathérapie et en homéopathie, c'est le fruit entier ou broyé en poudre qui est majoritairement utilisé. Aussi dans le commerce, on retrouve très souvent des tisanes à visée digestive à base de fruit de coriandre.



Figure 41 : Illustration du fruit entier et moulu de la coriandre(63)

IV.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place de la Coriandre dans la prise en charge de l'endométriose

Plusieurs études récentes ont démontré que la consommation élevée de coriandre favoriserait la sécrétion de métaux lourds tels que le mercure, l'aluminium et le plomb, dans les urines et réduirait considérablement le stress oxydatif. Effectivement, certains composés biochimiques, dont des composés phénoliques, présents dans la coriandre permettraient de séparer les métaux lourds des tissus corporels et de les évacuer par les urines et de réduire le stress oxydatif induit par ceux-là.

Une première étude montre les effets bénéfiques de l'extrait hydroalcoolique de graines de coriandre sur le stress oxydatif induit par le plomb dans différentes régions du cerveau du rat.(64)

Dans une deuxième étude, il est démontré que l'extrait de coriandre protège le foie et diminue la concentration en mercure et en plomb chez des rats intoxiqués en plomb et en mercure par rapport à des rats témoins sains.(65)

De larges études ont révélées que l'endométriose est intimement liée à une augmentation du stress oxydatif et une diminution des antioxydants ainsi que des enzymes de détoxification. Cela contribue à l'inflammation, l'angiogenèse et la prolifération cellulaire qui causent de fortes douleurs chez les femmes atteintes d'endométrioses.

Des questionnements se posent autour de la capacité de certains composés biochimiques de la coriandre à réduire le stress oxydatif, détoxifier le foie et donc, dans un sens, freiner le développement de l'endométriose et diminuer les douleurs liées à celle-ci.(66)

IV.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine

PRANAROM - HE Coriandre :



Figure 42 : Huile essentielle de coriandre PRANAROM(67)

L'huile essentielle de Coriandre composée de linolol 2-decenal, a pour indication de base de soulager les troubles digestifs et de favoriser la digestion.

Comme toutes huiles essentielles, des mesures particulières sont à prendre : elle doit être tenue hors de portée des jeunes enfants, il ne faut pas dépasser la dose conseillée, ne pas l'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement, ni chez l'enfant de moins de 3 ans.

Il est conseillé d'utiliser 2 gouttes, 3 fois par jour sur un support neutre en massage lors des manifestations digestives douloureuses. Cette huile essentielle a la particularité de pouvoir être utilisée en cuisine afin de rehausser les saveurs.

V. Pin maritime- *Pinus pinaster* Aiton, 1789

V.1. Historique

Le pin maritime est aussi appelé pin des landes, c'est un grand arbre de la famille des pinaceae. Il peut atteindre jusqu'à 30 mètres de haut et arrive à maturité entre 40 ans et 50 ans mais peut vivre près de 500 ans.



Figure 43 : Photo de Pins maritimes (68)



Figure 44 : Photo aiguilles Pin maritime (68)

V.2. Description botanique et partie utilisée



Figure 45 : Photo de l'écorce du Pin maritime (68)

L'écorce du pin maritime est épaisse et forme des crevasses, elle est gris pâle chez les jeunes arbres et devient rouge à noir au fil des années. Les aiguilles sont regroupées par deux par une gaine, elles sont dites géminées, elles sont rigides et épaisses de couleur vert foncé. (69)

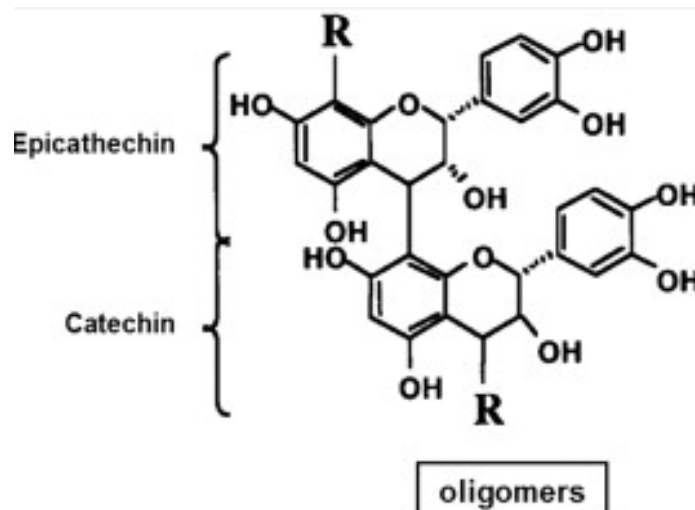


Figure 46 : Molécule de Pycnogenol®(70)

Le **Pycnogenol®** est un extrait breveté du pin maritime, il est particulièrement riche en polyphénols de type **OPC** (oligoproanthocyanidines) et est présent dans l'écorce du pin maritime. Ce composé est intéressant dans les recherches autour de l'endométriose.

V.3. Activité des molécules actives et références bibliographiques sur la place du Pin maritime dans la prise en charge de l'endométriose

L'inflammation est source de fortes douleurs pour les femmes atteintes d'endométriose. Le facteur transcriptionnel pro-inflammatoire NF-κB est une des voies inflammatoires étudiée dans l'endométriose. Le traitement privilégié dans l'endométriose est l'utilisation de progestatifs. Ceux-là agissent de manière locale sur l'endomètre et sur les lésions induites par l'endométriose, mais aussi, ont une action centrale en inhibant l'ovulation et les menstruations.

Le gestodène, progestatif contenu dans certains contraceptifs oraux, a aussi prouvé son action sur le facteur nucléaire pro-inflammatoire NF-κB. Il agirait en, bloquant l'activation du facteur NF-κB, en inhibant sa translocation dans les noyaux cellulaires afin d'activer les gènes responsables de la cascade inflammatoire. En parallèle, le Pycnogenol® présent dans l'écorce du pin maritime a aussi démontré son action anti-inflammatoire et antithrombotique naturelle en inhibant les enzymes inflammatoires COX-1 et COX-2, ainsi que le facteur nucléaire NF-κB. Celui-ci n'agit pas de la même manière que les progestatifs sur le facteur NF-κB, il va agir en bloquant la transcription des gènes de la cascade inflammatoire et non sur la translocation du facteur dans le noyau. Face à ce constat, une étude a voulu observer les effets sur la douleur, du Pycnogenol® chez des femmes atteintes d'endométriose et sous traitement progestatif à base de gestodène. Les groupes 1 et 3 sont des femmes sous contraceptif seul tandis que les groupes 2 et 4 sont des femmes sous contraceptif oral et Pycnogenol®. Le résultat se base sur l'utilisation d'une échelle analogique de la douleur avant et après 3 mois de traitement. (118)

L'étude porte sur 45 patientes atteintes d'endométriose :

Groupe 1 (n=7) : Gestodène 75 µg/ Ethynylestradiol 30 µg administré en continu.

Groupe 2 (n= 14) : Gestodène 75 µg/ Ethynylestradiol 30 µg administré en continu + 100 mg Pycnogenol® (2 x 50 mg/j).

Groupe 3 (n=13) : Drospinérone 3 mg/ Ethynylestradiol 30 µg administré en continu.

Groupe 4 (n=11) : Drospinérone 3 mg / Ethynylestradiol 30 µg administré en continu + 100mg Pycnogenol® (2 x 50 mg/j).

A l'instauration du traitement, il n'y avait pas de différence significative au niveau de la douleur entre les 4 groupes. Au bout des 3 mois, tous les groupes ont révélé une baisse significative de la douleur mais les groupes 2 et 4 donc en association avec le Pycnogenol® ont révélé une réduction significative de la douleur encore plus importante que les groupes 1 et 3, voir une disparition totale de la douleur. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été remonté pour les groupes sous Pycnogénol® par rapport aux deux autres groupes.

Table 1 Pain scores of patients with endometriosis when using oral contraceptives alone or in association with Pycnogenol®

Group	n	Treatment	Pain score (mean ± SD)	
			Before	After
Group 1	n=7	Oral contraceptive containing gestodene/EE alone	8±1	4±1.4*
Group 2	n=14	Oral contraceptive containing gestodene/EE + Pycnogenol	7±0.8	0.5±0.6**
Group 3	n=13	Oral contraceptive containing drospirenone/EE alone	7.5±0.6	4.3±1.1*
Group 4	n=11	Oral contraceptive containing drospirenone/EE + Pycnogenol	7.6±0.5	0.7±1**

Notes: *P<0.001 versus pretreatment pain score; **P<0.01 versus pain score with use of oral contraceptive alone. Pycnogenol®, Horphag, Geneva, Switzerland.

Abbreviations: EE, ethynylestradiol; SD, standard deviation.

Figure 47 : Tableau de résultat de l'étude sur l'action du Pycnogénol® pour le traitement de la douleur liée à l'endométriose par rapport à un traitement oestroprogestatif (118)

Ces résultats suggèrent que le Pycnogéno^l® augmente l'efficacité des contraceptifs oraux de manière significative dans le traitement de la douleur liée à l'endométriose. L'association de l'hormonothérapie et de Pycnogéno^l® permet un blocage plus efficace de la voie NF-κB et représente une alternative intéressante au traitement de la douleur liée à l'endométriose sans augmenter l'incidence des effets indésirables liées à l'hormonothérapie.

A savoir, d'autres études ont prouvé que le Pycnogéno^l® utilisé seul agirait aussi efficacement que les analogues aux gonodotrophines après 2 mois de traitement.

Cette alternative naturelle pourrait, dans les prochaines années, représenter une aide non négligeable au traitement de la douleur liée à l'endométriose pour les femmes atteintes.

V.4. Liste non exhaustive des formes galéniques disponibles à l'officine

Laboratoire DYNVEO – Pycnogéno^l® (71):



Figure 48 : Laboratoire DYNVEO Pycnogéno^l®(71)

Le laboratoire DYNVEO se trouve à Teyran dans le HÉRAUT, il est labélisé écoresponsable, sans excipient, sans OGM, sans nanoparticules et non testé sur les animaux. Fondé en 2010, le laboratoire a formulé des gélules végétales de Pycnogéno^l® dosé à un pourcentage standardisé de 70% OPC. La structure moléculaire et le faible poids moléculaire permettent aux OPC d'avoir une action dans de nombreux tissus et de présenter une forte biodisponibilité.

Pour 100 mg de Pycnogéno^l® d'écorces de pin maritime des Landes de Gascogne :

- Standardisé à 70 % d'OPC : 70 mg

→ Gélule végétale à base de pullulan (polysaccharides) issu de la fermentation du tapioca.

Posologie :

1 gélule de 50 mg de Pycnogéno^l®, 1 à 4 fois par jour avec un grand verre d'eau.

Précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser chez les enfants
- Demander un avis médical pour les femmes enceintes ou allaitantes
- Respecter les doses recommandées

Le laboratoire met en avant les propriétés antioxydantes des OPC (polyphénols) contenus dans le Pycnogénol®, leurs actions contre les radicaux libres pour protéger les cellules, maintenir une bonne santé de la peau, des articulations, et bien d'autres...

L'action non négligeable du Pycnogénol® sur les douleurs liées à l'endométriose est encore trop peu connue, avec le temps et les études en cours, cela changera probablement dans les prochaines années.

Pour conclure, la phytothérapie fait partie des médecines alternatives douces et naturelles. Elle occupe une place très importante en tant que soins supports dans la prise en charge de nombreuses maladies lourdes et invalidantes telles que l'endométriose. Les soins supports ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients. (72)

Comme vu dans ce chapitre, certaines plantes sont à privilégier pour soulager l'endométriose. D'abord le Gattilier, par sa forte concentration en substances diterpéniques, il permet d'équilibrer la production d'œstrogènes qui pose un problème dans l'endométriose. Le Curcuma, lui agit plutôt en tant qu'anti-inflammatoire naturel et régulateur de radicaux libres grâce à la curcumine ; et permet donc de soulager les douleurs des patientes atteintes d'endométriose. Pour la Camomille romaine, c'est l'Apéagine, un flavonoïde qui réduirait la prolifération et provoquerait l'apoptose des certaines lignées cellulaires endométriales. Un effet non négligeable porteur de bon espoir pour de nouvelles innovations thérapeutiques futures. Les recherches autour du Pin maritime sont aussi en pleine essor. Effectivement le Pycnogénol® contenu dans l'écorce de cet arbre agirait sur la même cascade inflammatoire que les progestatifs actuellement utilisés pour traiter l'endométriose. Utilisé de manière concomitante à l'hormonothérapie, il en réduirait davantage les douleurs sans occasionner d'effets indésirables supplémentaires. Utilisé seul, il serait aussi très efficace à long terme contre les douleurs endométriales. Enfin, la coriandre a de nombreuses vertus ; celle qui nous intéresse ici, c'est sa capacité à réduire le stress oxydatif responsable de l'inflammation, l'angiogenèse et la prolifération des cellules endométriales.

Dans l'endométriose, les soins supports ont pour objectif d'accompagner la patiente dans son combat quotidien contre la maladie qui l'affecte tant, sur le plan physique que psychologique ou social. Ici la phytothérapie se présente comme véritable aide pour soulager les douleurs qui, pour 70% des femmes atteintes, sont considérées comme invalidantes. La phytothérapie peut être conseillée seule pour une endométriose légère ou bien en complément à un traitement allopathique pour une endométriose plus lourde et douloureuse. De nombreux produits de Phytothérapie sont disponibles à l'officine, il serait intéressant de s'interroger sur la place de l'officine dans la prise en charge, globale et optimisée, de l'endométriose.

Chapitre 3 : Conseils à l'officine, vers une prise en charge globale et optimisée de la pathologie

I. Le pharmacien et son équipe officinale, acteurs importants dans la prise en charge

I.1. Prise en charge de l'endométriose, pharmacologie des cibles pharmaceutiques utilisées contre l'endométriose

L'endométriose est une **maladie dépendante des œstrogènes** ; elle se manifeste chez les femmes en âge de procréer et peut être associée à des douleurs et à l'infertilité.(73) Dysménorrhée, dyspareunie profonde, dyschésie et dysurie sont les symptômes les plus fréquemment signalés.

Habituellement le diagnostic est effectué par un professionnel de santé spécialisé par visualisation directe et examen histologique des lésions.

En première intention, on préférera traiter l'endométriose par des traitements symptomatiques de la douleur et en supprimant directement l'ovulation et les menstruations par manipulation hormonale avec des **progestatifs, des contraceptifs oraux et des agonistes des hormones libérant les gonadotrophines**.

Si et seulement si la douleur est très importante et/ou que l'endométriose engendre une infertilité et/ou qu'il y a eu échec des traitements de première intention, alors la **chirurgie** conservatrice ou non, selon les cas, pourra faire partie de discussions éclairées entre experts.

Bien que la suppression des lésions puisse améliorer la fertilité des femmes vivant avec l'endométriose, parfois celles-ci doivent faire appel à des techniques de **procréation assistée**. Enfin, l'endométriose est associée à une augmentation de 50 % du risque de cancer de l'ovaire, c'est pour cela que des **interventions préventives** sont aussi possibles après discussion éclairée entre les différents professionnels de santé concernés.

I-1.1 Traitements antalgiques de la dysménorrhée

La dysménorrhée, douleurs au cours du cycle menstruel, peut nuire à la qualité de vie d'une femme et nuire à ses activités quotidiennes. L'inflammation semble être à l'origine de ces douleurs par la voie de la cyclooxygénase produisant une augmentation des prostanoïdes, plus particulièrement, des prostaglandines au niveau de l'utérus. L'augmentation des prostaglandines provoque des contractions utérines qui limitent le flux sanguin et conduisent à la production de métabolites anaérobies qui stimulent les récepteurs de la douleur. Si les douleurs ne sont pas soulagées, alors le cerveau peut devenir de plus en plus sensible aux douleurs et augmenter ce ressenti douloureux au fur et à mesure des années. Afin d'éviter le phénomène d'hypersensibilisation, il est important de contenir la douleur rapidement, efficacement et de manière personnalisée.

Dans un premier temps le médecin prescrit différents antalgiques, par pallier : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques de pallier 2...

⇒ **Le paracétamol**

Le paracétamol est un antalgique et antipyrétique, son mécanisme d'action est peu connu mais il a pour rôle de traiter la douleur et la fièvre. (74)

Il est nécessaire pour les professionnels de santé de prévenir sur les risques encourus pour le foie en cas de surdosage en paracétamol.

La dose prescrite est de 60mg/kg/jour, soit pour une femme à partir de 50kg, un comprimé de 1g jusqu'à 3fois par jour, espacé de 4h à 6h. La quantité maximale de paracétamol à respecter, pour un adulte, est de 4g par jour en 4 prises si la douleur le justifie.

Contres indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients
- Insuffisance hépatocellulaire sévère

Précaution d'emploi :

- Usage avec boissons alcoolisées
- Poids < 50kg
- Insuffisance hépatique légère à moyenne

Ce médicament est compatible avec la grossesse ou le désir de grossesse, ainsi que l'allaitement.

Conditions de prescription et délivrance :

- Médicament de liste II
- Remboursable si prescrit sur une ordonnance classique (valable 1 an dans la limite du renouvellement)
- Disponible en vente sans ordonnance, non remboursé

⇒ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ces médicaments ne doivent pas être utilisés au long cours et les professionnels de santé doivent être vigilants lors de leur prescription du fait des effets secondaires gastriques et rénaux non négligeables.

Afin de prévenir les effets indésirables des AINS, il est conseillé de les utiliser à dose minimale efficace et sur la période la plus courte possible. (75)

Dans le traitement des dysménorrhées, les professionnels de santé concernés prescrivent généralement : de l'ibuprofène (ADVILMED®, ANTARENE®), du flurbiprofène (ANTADYS®), l'acide tiaprofénique (SURGAM®), l'acide méfénamique (PONSTYL®).

Mécanisme d'action des AINS :

Les AINS sont une classe de médicaments qui agissent de manière symptomatique contre la douleur. Ils font opposition aux corticoïdes qui eux sont des anti-inflammatoires stéroïdiens.

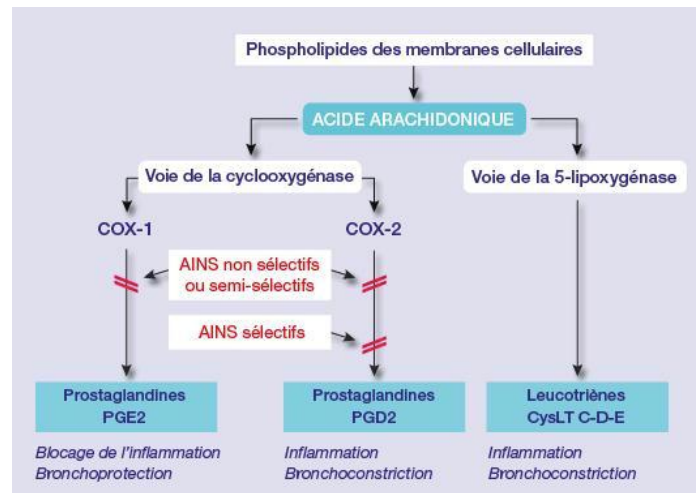


Figure 49 : Mécanisme d'action des AINS (76)

Les AINS ont pour point commun d'être inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, nommée COX. Il existe 2 isoformes de la cyclo-oxygénase : COX1 et COX 2.

A savoir, **COX 1** est dite « constitutive », elle présente un rôle physiologique (protection de l'estomac, protection rénale, agrégation plaquettaire...), lorsqu'elle sera inhibée par des AINS non sélectifs alors, elle sera la cause d'effets indésirables comme les douleurs digestives type brûlures, vasoconstriction rénale, inhibition de l'agrégation plaquettaire...

En opposition, la **COX 2** est dite « inductible », en cas d'inflammation, elle permet la synthèse de médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines. Son inhibition est donc à l'origine des effets pharmacologiques recherchés des AINS.

Plus les AINS sont sélectifs des COX2 alors moins il y a d'effets indésirables.

Effets indésirables généraux :

- Troubles digestifs (douleurs, brûlures d'estomac)
- Réaction allergique

Règles à respecter :

- Toujours utiliser un AINS à dose minimale efficace
- Stopper le traitement à la disparition des symptômes
- Ne pas utiliser un AINS plus de 5 jours sans avis médical

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient
- En cas d'antécédent d'allergie à la prise d'un médicament de la même famille
- En cas d'antécédent de saignements ou de perforation digestive due à la prise d'AINS
- En cas d'ulcère digestif
- En cas d'insuffisance cardiaque / insuffisance rénale

C'est une classe de médicament à proscrire en cas de grossesse, sauf avis d'un médecin spécialisé.

Les AINS possèdent de nombreux risques d'interactions médicamenteuses, ce sont des médicaments à surveiller. Il faut encadrer leur utilisation, surtout si celle-ci est amenée à être répétée dans le temps, effectivement l'endométriose provoque des douleurs cycliques et chroniques.

Pour l'endométriose, la HAS met bien en alerte sur le fait que l'utilisation des AINS au long court n'est pas conseillé au vu des effets indésirables gastriques et rénaux importants.(15)

Conditions de prescription et délivrance :

- Médicament de liste II
- Remboursable si prescrit sur une ordonnance classique (valable 1 an dans la limite du renouvellement)
- L'ibuprofène est disponible en vente sans ordonnance sous forme exonérée, non remboursée

⇒ **Traitements antalgiques de l'endométriose en cas de désir de grossesse et/ou insuffisance et/ou contre-indications thérapeutiques du paracétamol et des AINS.**

Parfois, selon le contexte, si les douleurs sont trop importantes et ne sont pas soulagées par les médicaments ci-dessus et/ou qu'il y a un désir de grossesse alors, le médecin peut décider de prescrire des médicaments antiépileptiques ou antidépresseurs.

Ces médicaments, bien que, non utilisés classiquement dans la gestion de la douleur ont la capacité, entre autres, de soulager des douleurs chroniques, comme celles retrouvées dans l'endométriose.

Si la patiente désire tomber enceinte, l'**amitryptiline**, anti-dépresseur de la classe des tricycliques, sera privilégié. En effet, il ne possède aucune contre-indication formelle, type effets tératogènes, à l'égard d'une grossesse.

En deuxième intention, les professionnels de santé peuvent se tourner vers la **gabapentine** qui, d'origine, fait partie de la classe des antiépileptiques. Elle, non plus, n'a démontré aucun effet toxique fœtal ou tératogène.

L'amitryptiline et la gabapentine ont toutes les deux démontré leur efficacité dans les douleurs de type neuropathiques ; elles font donc partie de l'arsenal thérapeutique contre l'endométriose. (77)

Aussi, des thérapies non médicamenteuses comme l'acupuncture, la kinésithérapie, le yoga, s'inscrivent de plus en plus dans la prise en charge des femmes vivant avec l'endométriose (78). L'endométriose, étant une pathologie chronique, nécessite une prise en charge multidisciplinaire, personnalisée en fonction de l'étendue de la maladie, du ressenti du patient et du désir de fertilité.

I-1.2 Traitements hormonaux dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse

Les lésions créées par l'endométriose sont dues à une dysrégulation hormonale avec pour cause les œstrogènes. Afin de réduire ces lésions et les douleurs, il est donc primordial d'instaurer un traitement hormonal afin de stabiliser et de contrôler les cycles menstruels. Le traitement hormonal aura souvent pour but de supprimer totalement les menstruations qui sont la cause des fortes douleurs.

Avant tout, la prise en charge de l'endométriose dépend de l'étendue de la maladie, de la gravité des symptômes et de l'âge de la patiente. A savoir selon le type de lésions, toutes les douleurs ne pourront pas être soulagées, c'est le cas des adhérences ou lésions fibreuses cicatricielles.(79)

Traitement hormonal de première intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :

⇒ La contraception oestroprogestative

La contraception oestroprogestative orale, dite « COEP », est recommandée en première intention pour les patientes atteintes d'endométriose symptomatique. La HAS, dans les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de l'endométriose, présente une baisse de 3 à 9 points sur 10 sur l'échelle EVA grâce à la mise en place de la COEP en prise cyclique chez les patientes atteintes d'endométriose symptomatique. La COEP, diminuant la dysménorrhée, les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques, est donc un réel soulagement pour les patientes, dès lors que le traitement est supporté et que la femme n'a pas de projet de grossesse à venir.(15)

Généralités sur les COEP :

Les COEP sont divisés en 3 classes différentes : 1^{ière} génération (C1G), 2^{ième} génération (C2G), 3^{ième} génération (C3G). Dans les 3 générations, le même estrogène est utilisé mais à des doses différentes, c'est l'éthinyl-estradiol nommé « EE ». C'est le progestatif qui change en fonction des générations :

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triella®	
C2G	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanecia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®	
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediril®	
C3G	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	██████████, Mercilon®, Varnoline®
	EE (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	Carlin®, Efezial® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmonet®, Meliane®, Melodia®, Minesse®, Minulet®, Moneva®, Optinesse®, Phaeva®, Triminulet® et neuf génériques *
	EE(35 µg)	Norgestimate	-	Cilest®, Effiprev®, Triafem®, Tricilest®

Figure 50 : Tableau des différents contraceptifs en fonction de leur génération (HAS) (15)

Les COEP de 1^{ière} et 2^{ième} génération sont remboursables par l'assurance maladie tandis que pour les autres, ce n'est pas toujours le cas. D'ailleurs, depuis le 1^{er} janvier 2022, les contraceptifs de 1^{ière} et 2^{ième} génération sont intégralement pris en charge par l'assurance maladie pour les jeunes femmes jusqu'à 26 ans. (80)

Mécanisme d'action :

Les COEP agissent de 3 manières complémentaires :

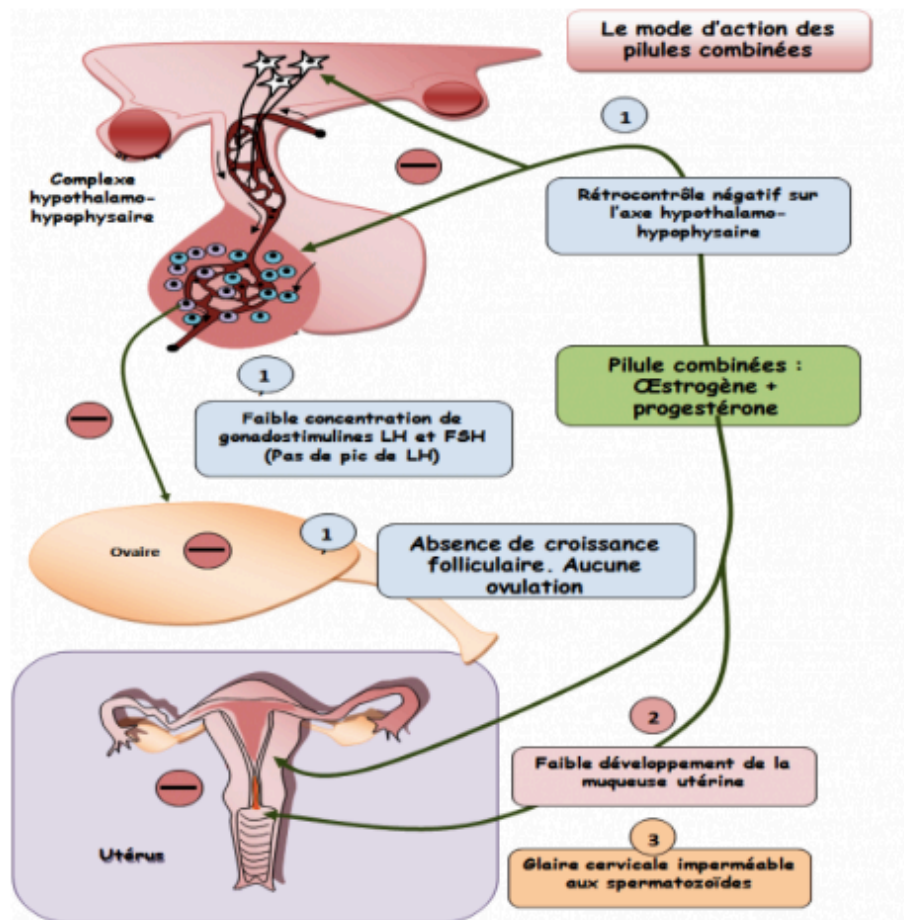


Figure 51 : Mode d'action des COEP (81)

- Ils effectuent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc inhibent la production de LH et FSH par l'hypothalamus. L'ovulation se retrouve inhibée et l'ovaire ne produit plus naturellement de la progestérone et des œstrogènes. C'est l'effet thérapeutique qui est recherché pour soulager les douleurs hormonodépendantes liées à l'endométriose.

- Par la suppression de production hormonale de l'ovaire, l'aspect de la glaire cervicale change. La mobilité des spermatozoïdes se retrouve affectée par une glaire cervicale imperméable à la migration des spermatozoïdes.

- Enfin par leur action les COEP modifient l'aspect de l'endomètre en l'épaississant et en le rendant impropre à la nidation. (82)

Effets indésirables :

- Risque thromboembolique artériel et veineux :

Toutes les pilules contraceptives orales présentent des risques artériels (infarctus, AVC ischémique) ou veineux (phlébite, embolie pulmonaire). Les rapports de santé de la HAS et de l'EMA démontrent, un risque plus élevé pour les pilules de 3^{ème} génération contenant du gestodène et du désogestrel. Ce risque est majoré la première année d'utilisation des COEP et diminue avec la durée d'utilisation.

D'après une étude menée par l'ANSM et l'assurance maladie, il est prouvé que ce risque varie en fonction de la dose éthinyloestradiol et que, plus cette dose sera faible, plus le risque sera faible. Enfin, le risque augmente avec l'âge et le tabagisme.

- Prise de poids
- Maux de tête
- Nausées, vomissements
- Jambes lourdes
- Troubles de l'humeur
- Majoration du risque de cancer du sein, cancer du col de l'utérus
- ...

Règles à respecter :

Au vu des effets indésirables, il est important d'avoir un **suivi régulier** par un professionnel de santé qualifié. Avant toute primo-prescription, tout renouvellement ou tout changement de pilule, le prescripteur doit faire le **bilan des antécédents personnels et familiaux**, des contre indications et des facteurs de risques associés à la prise de pilules oestroprogestatives. Généralement un **bilan biologique** (cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun) doit être effectué au moment de la mise en route du COEP et il doit être renouvelé tous les 5 ans si la patiente n'est pas à risque cardio vasculaire.

La pilule met le corps dans un état de privation hormonale, il est important **de prendre le comprimé régulièrement, à heure fixe et sans oublier**. En effet si la patiente n'est pas régulière dans sa prise alors l'efficacité contraceptive de la pilule n'est plus assurée. Pour l'endométriose la pilule est surtout prescrite dans un but antalgique, si la pilule est prise de manière non régulière alors les douleurs ne seront pas soulagées, voir aggravées.

Conduite à tenir en cas d'oubli pour les pilules oestroprogestatives :

- Pour un oubli inférieur à 12 h alors le comprimé doit être pris sans attendre même si cela signifie de prendre 2 comprimés le même jour.
- Pour un oubli supérieur à 12 h alors, le comprimé doit être pris immédiatement, une protection non hormonale (type préservatif) doit être utilisée les 7 jours suivants l'oubli. Cependant s'il y a plus de 7 jours entre l'oubli et le dernier comprimé actif, alors, il faudra démarrer immédiatement une nouvelle plaquette à la fin de la plaquette en cours.
- En cas d'oubli de plusieurs comprimés et si un rapport sexuel a eu lieu dans les 5 jours avant l'oubli alors il faudra envisager prendre une contraception d'urgence après avis médical.

Conditions de prescription et délivrance (83) :

- Liste 1.
- Prescription par un médecin ou une sage-femme.
- Prescription sur une ordonnance classique valable 1 an.
- Renouvellement exceptionnel par un infirmier pour une durée maximale de 6 mois si et seulement si l'ordonnance date de moins de 1 an.
- Dispensation exceptionnelle supplémentaire par le pharmacien pour une durée de 6 mois si et seulement si la prescription date de moins de 1 an.

⇒ Pose d'un système intra-utérin au lévonorgestrel (stérilet hormonal) (84)(85)

Généralités et mécanisme d'action :

Le stérilet est un dispositif en forme de T, à visé contraceptif, qui est prescrit et inséré par un médecin spécialisé ou une sage-femme dans la cavité de l'utérus. Il existe 2 types de stérilets : au cuivre ou au lévonorgestrel.

Dans le cas du stérilet au lévonorgestrel, l'hormone de synthèse épaissit la glaire cervicale, ce qui empêche les spermatozoïdes de rejoindre la cavité utérine. Du fait de l'imprégnation hormonale, les règles sont de plus courte durée et de plus faible volume, voire inexistante. C'est l'effet thérapeutique recherché dans le traitement de l'endométriose.

Le stérilet hormonal a une durée d'action de 6 ans. L'avantage de ce dispositif est qu'il ne dépend pas de l'observance de la patiente, il n'y a pas de risque d'oubli et il peut être installé chez toutes les femmes, même les nullipares.

LE DISPOSITIF EST CONSTITUÉ D'UN PETIT RÉSERVOIR CONTENANT UNE HORMONE PROGESTATIVE

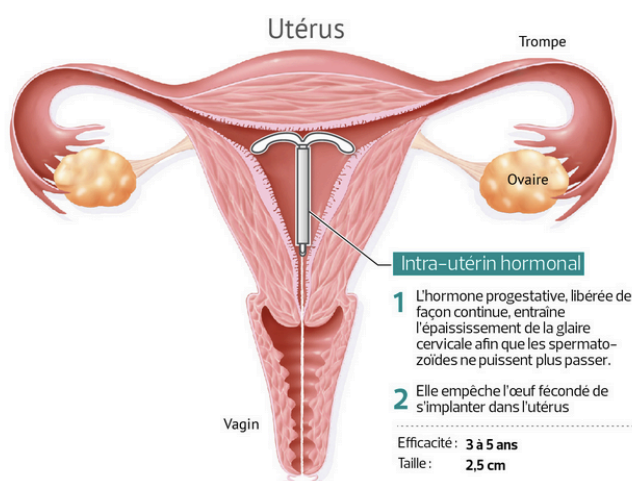


Figure 52 : Illustration d'un DIU au lévonorgestrel (86)

Effets indésirables :

- Douleurs ou saignements à l'insertion ou au retrait
- Maux de tête
- Douleurs abdominales, nausées
- Infections vaginales
- Modification de l'humeur, baisse de la libido
- ...

Précautions d'emploi :

Le dispositif doit être appliqué et retiré par un professionnel de santé spécialisé. Dans les 3 mois suivant la pose et ensuite tous les ans, doit avoir lieu une consultation de contrôle médicale afin de s'assurer du bon positionnement du stérilet et de vérifier si tout se passe bien.

La plupart des patientes peuvent avoir accès au stérilet mais il existe certaines exceptions : malformations utérines, infections non guéries, saignements inexplicables et intolérance à la progestérone ou au lévonorgestrel, grossesse, cancer de l'utérus...

Conditions de prescription et de délivrance :

- Spécialités disponibles sur le marché : DONASERT®, JAYDESS®, KYLEENA®, MIRENA®.
- Pris en charge à 65% par l'assurance maladie sous ordonnance.
- Prescription par un médecin ou une sage-femme

Traitement hormonal de deuxième intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :

⇒ Contraception microprogestative au désogestrel (87) (88)

Généralités et mécanisme d'action :

A l'inverse de la contraception oestroprogestative, la contraception progestative contient 1 seule hormone faiblement dosée. Il existe par cela 2 catégories de pilules microprogestatives en fonction de l'hormone qui les compose : la première à base de levonorgestrel et la seconde à base de desogestrel. Dans le cadre de l'endométriose, celle qui nous intéresse est la pilule microprogestative à base de désogestrel car elle épaissit la glaire cervicale pour empêcher l'entrée des spermatozoïdes dans la cavité utérine, mais, elle bloque aussi l'ovulation. C'est l'effet thérapeutique recherché pour la gestion des douleurs chez les patientes atteintes d'endométriose puisque cela provoque, éventuellement, la disparition des règles.

Comme pour les pilules oestroprogestatives il est important de réaliser un examen médical et biologique en cas d'instauration ou de prescription.

Ce type de contraception est proposée aux femmes qui présentent une contre-indication à la pilule oestroprogestative, généralement due au risque thromboembolique qui augmente sévèrement après 35 ans ou en cas de tabagisme.

Effets indésirables :

- Nausées, vomissements
- Maux de tête
- Troubles de l'humeur
- ...

Précautions d'emploi :

Cette contraception doit être prise à heure fixe tout comme la contraception oestroprogestative dans un délai de 12 h afin de garantir son efficacité.

Conditions de prescription et de délivrance :

- Spécialités pharmaceutiques disponibles : CERAZETTE®
- Liste 1,
- Prescription par un médecin ou une sage-femme
- Prescription sur une ordonnance classique valable 1 an.
- Renouvellement exceptionnel par un infirmier pour une durée maximale de 6 mois si et seulement si l'ordonnance date de moins de 1 an.
- Dispensation exceptionnelle supplémentaire par le pharmacien pour une durée de 6 mois si et seulement si la prescription date de moins de 1 an.

⇒ **Implant à étonogestrel, implant sous cutané à longue durée d'action libérant un progestatif (89)(90)**

Généralités et mécanisme d'action :

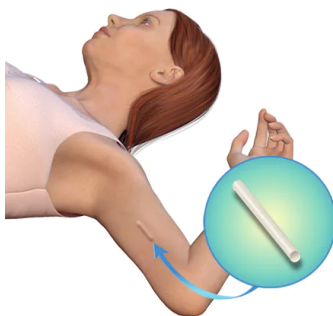


Figure 53 : Mise en place d'un implant contraceptif à étonogestrel (91)

L'implant est un petit bâtonnet souple contenant 68 milligrammes d'étonogestrel qui, une fois positionnée dans le bras en sous cutané, libère une dose d'étonogestrel de manière décroissante durant 3 ans :

- ◆ Approximativement entre 60 et 70 μ g d'étonogestrel par jour durant 6 semaines,
- ◆ Puis 35 à 45 μ g par jour à la fin de la deuxième année,
- ◆ Enfin 25 à 30 μ g par jour à la fin de la troisième année.

Cette contraception est efficace 3 ans une fois installée par un professionnel de santé spécialisé et elle est à destination des femmes âgées de 18 à 40 ans ne pouvant pas utiliser un contraceptif oestroprogestatif ou progestatif oral (contre-indications ou mauvaise observance).

L'étonogestrel est une hormone synthétique proche de la progestérone qui, une fois libérée dans la circulation sanguine, empêche l'ovulation et modifie l'aspect de la glaire cervical. Comme cité pour les contraceptifs oraux microprogestatifs, le blocage de l'ovulation peut supprimer la survenue des menstruations ce qui est très intéressant et recherché dans le cas de l'endométriose.

Du fait que l'efficacité de l'implant ne dépende pas de l'observance de la patiente alors ce type de contraception est fiable et efficace à 99%.

Comme pour tout contraceptif, l'implant peut être retiré à tout moment par un médecin spécialisé.

Contre-indications et précaution d'emploi :

Comme pour tous les contraceptifs hormonaux, il est nécessaire de faire attention au risque thromboembolique, au risque majoré de cancer du sein (majoré aussi par l'âge de la patiente), aux effets sur le métabolisme (glycémie, triglycérides...) ...

Effets indésirables :

- Modification des menstruations
- Maux de tête
- Nausées, vomissements
- Prise de poids
- Troubles de l'humeur
- ...

Conditions de prescription et de délivrance :

- Spécialités disponibles sur le marché : NEXPLANON®.
- Liste 1
- Pris en charge à 65% par l'assurance maladie sous ordonnance
- Prescription par un médecin ou une sage-femme

⇒ **DiénoGEST, hormone à effet progestatif**



Figure 54 : Présentation médicament SAWIS gé(92)

Généralités et mécanisme d'action :

Le diénoGEST est une hormone synthétique dérivée de la nortestostérone. Son mécanisme d'action se rapproche de celui de la progestérone, le diénoGEST se lie sur les récepteurs à la progestérone et agit en réduisant la production endogène d'œstradiol. Les lésions se retrouvent diminuées et les douleurs ressenties chez les patientes atteintes d'endométriose sont soulagées grâce à cette privation en œstrogène induite.

Pris en continue, les médicaments contenant du diénoGEST, entraînent une modification trophique de l'endomètre. La première spécialité à base de diénoGEST est le VISANNE® qui a reçu son AMM pour le traitement de l'endométriose le 10 janvier 2010.

Les spécialités pharmaceutiques à base de diénoGEST doivent être prises en continu sans interruption pendant 28 jours.

A l'instauration du traitement, le premier comprimé peut être pris à n'importe quel moment du cycle menstruel, par la suite il est important de prendre les comprimés à heure fixe et en cas d'oubli prendre immédiatement le comprimé oublié.

L'efficacité du médicament est fortement liée à l'observance de la patiente, il est donc indispensable que celle-ci soit prévenue du fonctionnement du médicament avant tout commencement.

Une consultation initiale par un médecin ou une sage-femme et un suivi régulier sont de rigueur.

Conditions de prescription et de délivrance :

- Spécialités disponibles sur le marché : VISANNE® (princeps), DIMETRUM gé, ENDOVELA gé, SAWIS gé.
- Liste 1
- Pris en charge à 65% par l'assurance maladie sous ordonnance
- Prescription par un médecin ou une sage-femme

Traitement hormonal de troisième intention pour le traitement de l'endométriose symptomatique :

⇒ **Analogues de la gonadolibérine (GnRH) (93)(94)(95)(96)**

Généralités et mécanisme d'action :

Cette classe de médicament empêche la production d'hormones gonadotropes (GnRH) par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. Habituellement la GnRH induit, via l'axe hypothalamo-hypophysaire, la synthèse de LH et de FSH par l'hypophyse et d'œstrogènes et progestérones par les ovaires. L'action principale de cette classe de médicaments est donc de créer in fine une baisse des taux d'hormones, entre autres une baisse du taux d'œstrogènes. C'est l'effet recherché pour l'endométriose puisque cette hypooestrogénie s'accompagne d'une atrophie des tissus hormonodépendant, la suppression des menstruations et donc une suppression des lésions causées par l'endométriose.

Effets indésirables :

- Bouffées de chaleurs
- Sècheresse cutanée
- Maux de tête
- Baisse de la libido
- Ostéoporose

Précautions d'emploi :

Les analogues de la gonadolibérine sont prescrits pour une durée courte allant de **3 mois à 1 an** du fait des effets indésirables conséquents à la mise en place au long court de cette thérapie.

Les effets du traitement sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Ces médicaments mettent le corps dans un pseudo état de ménopause, le risque de décalcification osseuse et d'ostéoporose est donc assez important. Afin de contrer cet effet indésirable majeur, une thérapie « add-back » est généralement prescrite en concomitance au traitement. Sous suivi médical, la thérapie consiste à réintroduire une petite dose d'œstrogène et de progestatif à la fin du 2^{ème} mois de traitement.

Les scientifiques se sont demandés si cette thérapie « add back » pourrait atténuer les effets des agonistes à la GnRH dans le traitement de l'endométriose. Trois études européennes s'intéressent à cette problématique, l'une d'elle met en évidence que statistiquement la perte minérale osseuse a été fortement réduite en utilisant un complexe oestroprogestatif en très faible dose en concomitance avec le traitement analogue de la gonadolibérine à base de Zoladex. L'effet thérapeutique du ZOLADEX® n'a donc pas été diminué et l'effet indésirable majeur a été atténué considérablement. De nombreuses études arrivent à la même conclusion, la thérapie « add back » semble nécessaire et n'agit pas en défaveur de l'analogue à la gonadolibérine.

Aussi, il est fortement recommandé à l'instauration du traitement : d'arrêter l'alcool ou le tabac ou du moins d'en réduire fortement sa consommation, de prescrire un apport en calcium et vitamine D complémentaire à un mode de vie sain et une alimentation équilibrée.

Conditions de prescription et de délivrance :

- Spécialités disponibles sur le marché : DECAPEPTYL® (triptoréline), ELIGARD® (leuproréline), ENANTONE® (leuproréline), GONAPEPTYL® (triptoréline), LEPTOPROL® (leuproréline), ZOLADEX® (goséréline), SYNAREL® (nafaréline).
- Liste 1
- La plupart de ces spécialités sont à reconstituer et à injecter en sous cutané par le médecin.
Si la spécialité est sous forme de seringue préremplie alors il doit être rappelé que le patient doit suivre impérativement les conseils de bon usage indiqués par le médecin prescripteur.
La spécialité SYNAREL® est la seule en pulvérisation nasale.
- Pris en charge à 65% ou 100% selon les spécialités par l'assurance maladie sous ordonnance
- Prescription par un médecin spécialisé

⇒ **Le DANATROL® (danazol) (97)(98)(99):**

Le DANATROL® est un antagoniste des gonadotrophines, il va agir en bloquant l'action de la GnRH sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. De ce fait, le danazol frêne l'activité ovarienne, supprime l'ovulation, provoque une atrophie de l'endomètre et un arrêt des menstruations.

Dans les années 1970, le danazol était le traitement de choix pour traiter les patientes atteintes d'endométriose. Afin de pallier les effets indésirables importants de cet antagoniste, les analogues à la gonadolibérine vus ci-dessus se positionnent comme solutions de rechanges sûres et cliniquement efficaces.

Les résultats d'une étude multicentrique comparant la nafaréline (agoniste GnRH) au danazol pour le traitement de l'endométriose n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes de traitement en ce qui concerne l'amélioration de l'état de la maladie et de la symptomatologie. En revanche, la nafareline agoniste de la GnRH est aussi efficace que le danazol ou les contraceptifs oraux pour le traitement de l'endométriose et cause moins d'effets indésirables.

Précaution d'emploi et utilisation :

Le danazol est utilisé seul ou en accompagnement de la chirurgie et doit être prescrit en dernier recours chez les patientes qui n'ont pas répondu aux autres traitements.

La posologie doit être adaptée à chaque patiente en essayant de s'approcher de la dose minimale efficace pour celle-ci. Le traitement doit être commencé au mieux au premier ou deuxième jour du cycle afin de s'assurer que la patiente ne soit pas enceinte, ensuite celui-ci durera 3 à 6 mois en prise continue.

Le DANATROL® se présente sous forme de gélules de 200mg. La dose maximale est de 800mg par jour pris en 2 ou 3 prises.

Les recommandations de prise en charge de l'endométriose publiées par la HAS et le CNGOF évoluent constamment. Aujourd'hui, la priorité est mise sur la prise en charge globale, multidisciplinaire et individualisée de l'endométriose, le but est d'améliorer la prise en charge, la qualité de vie des femmes atteintes mais aussi de réduire le retard diagnostique. Les traitements abordés ci-dessus, bien que révolutionnaires et porteurs d'espoir pour les années à venir dans la recherche et le traitement de l'endométriose, présentent des effets indésirables et ont la particularité de ne pas pouvoir être prescrits en cas de désir de grossesse.

Dans ce cas-là d'autres options devront être indiquées à la patiente. Parfois même les patientes atteintes d'endométriose réussissent à stabiliser leurs douleurs mais n'arrivent pas à concevoir et font face à des enjeux de fertilité. Quels sont alors les options pour ces patientes ?

I.2. Traitements de l'endométriose associée à l'infertilité

L'endométriose est une pathologie qui affecte dans sa globalité la vie de la patiente. Les lésions induites modifient l'anatomie pelvienne ce qui encourt à une hypofertilité voire une stérilité. Ces changements anatomiques nuisent à la libération des ovocytes, modifient la mobilité des spermatozoïdes, ou encore, provoquent des contractions des muscles utérins de manière désordonnée. C'est pour cela qu'il est prouvé que les femmes stériles, étant dans l'incapacité de concevoir, sont plus susceptibles d'avoir des stades avancés de l'endométriose. (100)

Les cytokines inflammatoires et les gènes exprimés de façon aberrante sont aussi étudiés comme des facteurs étiologiques potentiels de l'infertilité associée à l'endométriose. Il est aussi à souligner que l'endométriose favoriserait la survenue de fausses couches, notamment au stade précoce de la grossesse. Enfin, la dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels) ressentie par les patientes atteintes d'endométriose est aussi une cause à l'hypofertilité puisque les femmes atteintes ont moins de rapports sexuels.

Le traitement actuel de l'infertilité associée à l'endométriose vise à améliorer la fécondité en supprimant ou en réduisant les implants endométriaux ectopiques ayant pour finalité de rétablir l'anatomie pelvienne normale par chirurgie.

Plusieurs options thérapeutiques sont étudiées : traitement médical, traitement chirurgical et **procréation médicalement assistée (PMA)**. A savoir, avant toute prise en charge le médecin doit réaliser un bilan complet de l'infertilité (bilan de réserve ovarienne pour la mère, spermogramme pour le père) associé à une cartographie des lésions dues à l'endométriose présent chez la patiente.

La décision est prise de manière concertée et éclairée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécialisée (RCP), en fonction des attentes du couple, de la qualité de vie de la patiente et des anciens traitements thérapeutiques suivis.(101)

En ce qui concerne la **procréation médicalement assistée (PMA)**, le médecin, après consultations, discussions éclairées et au cas par cas, a le choix en fonction de la situation de proposer :

- ◆ **2 à 3 cycles de stimulations ovariennes +/- insémination intra-utérine (IIU)**
- ◆ **Sinon, en cas d'échec, la chirurgie doit être envisagée afin de réduire les lésions et de cartographier celles-ci plus précisément avant d'avoir recours à la fécondation in vitro (FIV)(102)(103).**

Stimulation ovarienne simple par CLOMID® ou PERGOTIM® (104) :

Le clomifène est un antagoniste aux œstrogènes, il va bloquer les récepteurs aux œstrogènes, ce qui va alors, par rétrocontrôle positif de l'hypophyse engendrer une libération de FSH et de LH naturelle.

L'élévation de FSH, hormone folliculostimulante, permet d'accroître la croissance des follicules présents dans l'ovaire de la patiente. Lorsqu'un des follicules atteint sa maturité, le taux d'œstrogènes est élevé, alors un pic de LH est déclenché, c'est l'ovulation.

Pour que le clomifène fonctionne il est nécessaire que la patiente ait un taux basal d'œstrogènes circulant notable.

La posologie initiale sera la plus faible possible, soit 1 comprimé par jour durant 5 jours à débiter 2 à 5 jours après l'arrivée des menstruations de privation induites par un progestatif. Si l'ovulation n'a pas lieu alors la posologie sera graduellement augmentée.

Effets indésirables :

- Hyperstimulation ovarienne avec risque de grossesses multiples
- Insuffisance de la glaire cervicale à cause de l'action anti-oestrogénique. Il est alors généralement conseillé de prescrire une oestrogéno-thérapie locale.
- Aggravation de l'endométriose préexistante

Conditions de prescription et délivrance :

- Liste 1
- Remboursement à 65% par la sécurité sociale

Zoom sur l'insémination artificielle (105):

Le principe est de rapprocher au maximum les spermatozoïdes (du conjoint ou d'un donneur) de l'ovocyte de la femme atteinte d'endométriose dans un environnement naturel afin d'augmenter les probabilités de fécondation de manière indolore et non invasive.



Figure 55 : illustration des étapes de l'insémination artificielle(106)

Un échantillon de sperme est alors préparé en laboratoire et déposé soit au niveau du col de l'utérus (insémination intra-cervicale) soit à l'intérieur de l'utérus (insémination intra-utérine). Le geste est effectué en période ovulatoire pour la femme, soit de manière spontanée soit après déclenchement artificiel de l'ovulation par traitement de stimulation ovarienne. La stimulation hormonale artificielle peut être nécessaire dans certains cas. Elle consiste à stimuler et faire grossir la réserve folliculaire présente dans les ovaires afin d'augmenter la probabilité qu'un de ses follicules donnent un ovocyte viable à la fécondation.

La stimulation hormonale se fait par injection quotidienne d'hormones folliculostimulantes (FSH recombinée ou mélange de FSH et LH) à démarrer par la patiente au deuxième ou troisième jour du cycle menstruel. La croissance des follicules induite par l'injection de d'hormones folliculostimulantes est par la suite surveillée par dosage plasmatique d'oestrogènes ou contrôle échographique ovarien.

Afin que l'ovulation n'ait pas lieu prématurément et de manière non contrôlée, généralement un agoniste ou antagoniste à la GnRh est associé à la stimulation pour contrôler le pic de LH, qui sera artificiellement et enclenché par une injection de choriogonadotrophine alfa humaine recombinante (r-hCG). (107)(108)

Effets indésirables de la stimulation :

- Maux de ventre
- Saignements vaginaux
- Bouffées de chaleurs
- ...

Spécialités pharmaceutiques disponibles et délivrance :

- Liste I
- PUREGON®, GONAL-F®, FOSTIMON®, MENOPUR®, PERGOVERIS®
- Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie, urologie.
- Remboursement à 100% par la sécurité sociale

Zoom sur la FIV (109)(110):

La FIV s'effectue dans des centres spécialisés d'assistance médicale à la procréation, elle dure environ 2 semaines avec une probabilité moyenne de succès de 20 à 30%, il est donc parfois nécessaire d'effectuer plusieurs FIV.

Quatre étapes se succèdent :

- 1) La stimulation ovarienne comme vue ci-dessus
- 2) Le prélèvement des ovocytes murs entre 32h et 36h avec l'ovulation, sous anesthésie générale.
- 3) La fertilisation des ovocytes en liquide de culture avec des spermatozoïdes préalablement triés et récoltés.
- 4) Le transfert embryonnaire a lieu 2 à 5 jours après la fertilisation. A cette étape un, deux ou trois embryons sont placés dans l'utérus, les autres sont congelés dans l'éventualité d'un ou plusieurs autres essais. Si l'embryon reste viable et nidé dans l'endomètre alors c'est le début d'une grossesse. Celle-ci est confirmée par dosages sanguins hormonaux deux semaines après le transfert.

La fécondation in vitro fait partie des options pour traiter l'infertilité induite par l'endométriose. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour déterminer s'il est nécessaire ou non chez les femmes stériles d'effectuer une chirurgie avant la FIV. La décision de la chirurgie se fait donc au cas par cas, en fonction de l'étendue des lésions. (78)

La recherche actuelle examine de nouvelles options prometteuses de traitement non hormonal pour l'endométriose qui pourraient accroître la fécondité en diminuant l'étendue des implants ectopiques. (111) Ils ciblent l'inflammation et l'angiogenèse ; ce sont des antagonistes des récepteurs du VEGF et des thérapies par immunoconjugaison (ICON).

La thérapie ICON cible le facteur tissulaire exprimé de façon aberrante sur l'endothélium de la femme atteinte d'endométriose et provoque une régression des implants endométriaux et donc de la maladie probablement par dévascularisation. Cette voie thérapeutique non toxique et non hormonale promet de belles avancées pour les prochaines années pour le traitement de l'endométriose.

D'autres études expérimentales s'intéressent à l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase, d'inhibiteurs de Cox-2, d'acides gras oméga-3 et d'agonistes cannabinoïdes. Malgré l'augmentation de la recherche sur les nouvelles thérapies, les données, à ce jour, se limitent principalement aux modèles animaux expérimentaux. D'autres essais sur les femmes sont nécessaires pour définir le rôle et l'utilité de ces thérapies innovatrices dans l'infertilité associée à l'endométriose.

Traitement chirurgical

En cas d'endométriose sévère, non contrôlée par les traitements médicamenteux ou si les lésions sont implantées sur des organes fonctionnels et donc occasionnent un handicap sévère au quotidien ou une infertilité persistante malgré une aide à la procréation alors une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

L'intervention est étudiée en concertation avec une équipe d'experts (gynécologues, urologues, chirurgiens digestifs) en fonction de la localisation des lésions. Il est indispensable que la chirurgie apporte plus d'avantages que d'inconvénients pour être réalisée.

L'intervention possède plusieurs avantages, elle permet au chirurgien de voir l'étendue des lésions, de les détruire ou de les retirer par exérèse.

Généralement l'intervention se déroule sous coelioscopie qui est moins invasive et permet de faciliter le rétablissement post chirurgie. Cependant, parfois, les lésions sont trop importantes ou mal localisées, ce qui nécessite une intervention plus lourde, une laparotomie.

Après l'opération pour limiter le risque de récurrence des lésions et donc des douleurs, un traitement hormonal est prescrit en l'absence de contre-indications.

Pour les patientes ayant un désir de grossesse, un score a été élaboré par Adamson et Pasta, en 2010, afin de prédire l'obtention d'une grossesse hors PMA à la suite d'une chirurgie. Le score « Endometriosis fertility index » est de plus en plus utilisé par les chirurgiens gynécologues afin d'accompagner, conseiller la décision de la prise en charge adaptée pour chaque patiente.(112)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1	
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0	
	If there is no history of prior pregnancy	0	AFS Total Score		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
			Historical		Surgical
					= <input style="width: 50px; height: 20px; border: 2px solid black;" type="text"/>
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

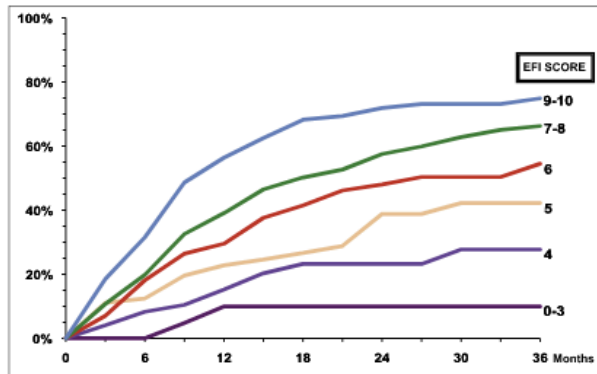


Figure 56 : Endometriosis fertility index Adamson et Pasta - 2010 (112)

II. Point sur les outils disponibles en officine pour une meilleure approche de l'endométriose

Le pharmacien d'officine et son équipe ont le devoir et la responsabilité de s'informer et de se former autour de l'endométriose. Cela peut faire l'objet d'une formation dans le cadre du développement professionnel continu mais aussi en se documentant sur l'actualité pharmaceutique.

II.1. Quelques derniers articles et nouveautés publiées autour de l'endométriose

« Endométriose : Il faut impérativement changer le regard sur cette maladie qu'on ne connaît pas encore » *Midi libre, 4 décembre 2022.*

L'endométriose, sujet d'actualité apparaît dans de nombreux articles. Récemment le Midi Libre a publié un article interrogeant, le Dr Yasmin Candau, présidente EndoFrance, sur les avancées autour de l'endométriose depuis l'annonce du gouvernement en janvier dernier d'un plan de stratégie nationale contre l'endométriose.

Objectif et véritable enjeu National, l'endométriose doit absolument se faire connaître, la recherche autour de la pathologie doit être stimulée afin d'améliorer la prise en charge des femmes atteintes et de soulager la qualité de vie des patientes. L'article fait un point sur la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose énoncée par le gouvernement et le président de la République en janvier dernier :

- « Investir dans la recherche
- Mieux diagnostiquer et avoir une équité et une accessibilité sur tout le territoire
- Accroître la connaissance de l'endométriose auprès de tous les publics ».

Les traitements y sont aussi rappelés : pilules contraceptives, stérilet hormonal ou implant, ou encore la chirurgie. L'endométriose est une pathologie lourde qui peut être invalidante, elle nécessite donc d'une prise en charge globale et personnalisée. Les divers soins supports, les conseils hygiéno-diététiques ou ceux sur les habitudes de vie peuvent parfois grandement améliorer la qualité de vie de la patiente et l'aider à lutter contre ses douleurs chroniques. (113) Il reste encore un long chemin à parcourir avant d'arriver à de tels résultats mais l'association Endo France souligne que, néanmoins, de plus en plus, la pathologie se fait connaître ce qui est déjà une belle avancée.

« Du cannabis thérapeutique en traitement de l'endométriose ? », *Quotidien du pharmacien*, 3 novembre 2022.

Un autre article d'actualité, publié dans le *Quotidien du pharmacien*, paru le 3 novembre dernier, met en avant l'urgence de trouver des moyens efficaces et sûrs à long terme pour soulager les femmes atteintes d'endométrioses non soulagées par d'autres traitements.

Endo-France a effectué une enquête auprès de 3600 femmes malades d'endométriose en France, Italie et Espagne, indiquant que 12% de ces femmes se soulagent avec du cannabis dont 14% avec du THC (delta-9-tétrahydrocannabinol). Ces femmes rapportent des résultats positifs sur le soulagement de leurs douleurs. Pour certaines d'entre elles, l'usage d'huile sublinguale de CBD (cannabidiol) pendant 24h à 48h est surveillée et encadrée par leur médecin mais d'autres ne le sont pas et utilisent parfois du cannabis sous forme de THC. Les études cliniques autour de l'usage du cannabis thérapeutique sont trop peu nombreuses, il n'existe pas de grandes cohortes qui permettraient de valider l'usage thérapeutique du cannabis pour les douleurs neuropathiques chez les femmes atteintes d'endométriose selon un des membres du CNGOF (collège national des gynécologues et obstétriciens français). A savoir, les données pharmacologiques et précliniques chez l'animal laissent présager une potentielle action du cannabis thérapeutique sur ces douleurs invalidantes. En effet, les recherches sur l'animal ont révélé que les cellules endométriales possédaient de nombreux récepteurs aux cannabinoïdes qui permettraient de fixer le cannabis et, de ce fait, d'exercer une action antalgique. D'ailleurs, il est observé chez l'animal traité par un agoniste au CB1, que les lésions dues à l'endométriose diminuent et que les marqueurs de la douleur diminuent. Ces données sont pleines d'espoir pour ces femmes qui ne sont pas soulagées par d'autres traitements ou qui sont sous traitement hormonal mais qui aimeraient une autre option thérapeutique non hormonale, symptomatique et de courte durée d'utilisation.(114)

II.2. Quelques aides pour une meilleure prise en charge de l'endométriose à l'officine

Le rôle du médecin est de diagnostiquer l'endométriose et d'accompagner la patiente ; le rôle du pharmacien se trouve dans l'**accompagnement et l'écoute** des patientes atteintes d'endométriose ou des personnes touchées de près ou de loin par cette maladie.

Les ordonnances peuvent être très variées, il n'existe pas une mais bien des endométrioses et un large arsenal thérapeutique. Il peut s'avérer parfois difficile pour l'équipe officinal, d'aider les patientes atteintes alors qu'il ne connaît pas toujours le diagnostic.

Cependant, pour pallier cette limite, il est tout de même possible de s'aider des ordonnances qui nous sont présentées... De manière générale, l'analyse de l'ordonnance est primordiale pour cibler le besoin de chaque patiente et l'aider au mieux. Cette analyse peut aussi permettre d'engager une discussion avec le patient qui pourra nous éclairer sur sa pathologie, ses interrogations et ses attentes. En voici un exemple.

II.2.1) Exemple d'un cas de comptoir

CENTRE MEDICAL

Uniquement sur rendez-vous du Lundi au Vendredi de 09h00 à 19h00
et Samedi matin de 09h00 à 12h00

Médecin Généraliste

Médecin Généraliste

Médecin Généraliste

Médecin Généraliste

le .../2022

Mme

37 ans

- 1) **PROZAC 20 mg Gél Plq/14 (FLUOXETINE (chlorhydrate) 20 mg gél)**
Prendre, par voie orale, 2 gélules le matin, pendant 3 mois

- 2) **MELAXOSE Pâte orale en pot Pot PP/150g+c mesure (LACTULOSE 1,75 g/5 g + PARAFFINE LIQUIDE 2,15 g/5 g + VASELINE 1,07 g/5 g pâte oral)**
1 c mes 5 ml le matin, le midi et le soir, pendant 6 mois. (3 pots)
Traitement à renouveler 3 fois.

- 3) **METEOXANE Gél Plq/60 (PHLOROGLUCINOL 80 mg + SIMETICONE 125 mg gél)**
Par voie orale, 2 gélules le matin, le midi et le soir, pendant 1 mois.
Traitement à renouveler 3 fois.

- 4) **SAWIS 2 mg Gél Cpr Plq/84 (DIENOGEST 2 mg cp)**
Par voie orale, 1 comprimé par jour, pendant 6 mois.
Traitement à renouveler 1 fois.

- 5) **INORIAL 20 mg Cpr Plq/30 (BILASTINE 20 mg cp)**
Prendre, par voie orale, 1 comprimé par jour, pendant 3 mois.
Traitement à renouveler 3 fois.

- 6) **OMEPRAZOLE ALMUS 20 mg Gél gastro-rés Fl/28 (OMEPRAZOLE 20 mg gél (µg_g gastrorés))**
1 gélule par jour, pendant 3 mois.
Traitement à renouveler 3 fois.

- 7) **ZYMAD 50 000 UI S buv en ampoule 1Amp/2ml (COLECALCIFEROL 50 000 UI/2 ml sol buv)**
Prendre, par voie orale, 1 ampoule par mois, pendant 3 mois.
Traitement à renouveler 2 fois.

Données anonymisées pour mise en ligne

7

En cas d'urgence appelez le 15
Le règlement des honoraires par chèque ou carte bancaire est accepté.

Voici l'ordonnance d'un médecin généraliste pour une femme de 37 ans.
Elle présente sur son ordonnance :

- Un antidépresseur, la fluoxétine.
- Un traitement pour des douleurs digestives, le météoxane.
- Un traitement pour la constipation, le melaxose.
- Un traitement pour l'allergie, bilastine.
- De la vitamine D et un protecteur gastrique, l'oméprazole.
- La pilule **sawis®** pour le traitement de l'endométriose.

Le diénogest, sawis®, est le médicament d'intérêt. Ce progestatif utilisé en continu permet de réduire la production endogène d'œstradiol qui pose problème dans l'endométriose. Par cette action, les lésions endométriales sont diminuées et les douleurs, ressenties par les patientes atteintes d'endométriose, soulagées. Effectivement, prise en continu, le dienogest entraîne une modification trophique de l'endomètre et un arrêt des saignements cycliques menstruels à la source des douleurs.

Pour rappel, l'endométriose est une pathologie chronique caractérisée par le développement de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Les cellules endométriales ectopiques sont à l'origine d'un processus inflammatoire chronique qui engendre la formation de tissu cicatriciel en dehors de la cavité utérine : trompes de Fallope, ovaires, intestin, poumon, ... Ces fragments réagissent également aux hormones donc saignent de la même façon que l'endomètre, à chaque menstruation, ce qui provoque de fortes douleurs chez les femmes atteintes d'endométriose. Pris en continu pendant 28 jours, le dienogest entraîne une modification trophique de l'endomètre et un arrêt des saignements cycliques menstruels à la source des douleurs citées.

Ce qu'il faut rappeler à la patiente :

- Ne pas oublier de prise et prendre le comprimé à heure fixe.
- Si oublié, alors prendre immédiatement le comprimé oublié. Un oubli de 3 à 4 heures peut réduire l'efficacité de Sawis.
- Le médicament peut être commencé à n'importe quel moment du cycle et les plaquettes doivent s'enchaîner sans interruption.

L'efficacité du médicament est fortement liée à l'observance de la patiente, il est donc indispensable que celle-ci soit prévenue du fonctionnement du médicament au préalable.

Une consultation initiale par un médecin ou une sage-femme et un suivi régulier sont de rigueur.

Conditions de prescription et de délivrance :

- Liste 1
- Pris en charge à 65% par l'assurance maladie sous ordonnance
- Prescription par un médecin ou une sage-femme

II.2.2) Prévenir, informer et accompagner

En santé publique la prévention désigne, toutes actions mises en place pour éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de pathologies ou d'incapacités. Il existe trois types de préventions (115):

- La prévention primaire : présente pour agir avant que la maladie ne se manifeste, éviter que celle-ci se propage dans une population. C'est le cas de la vaccination ou des actions de santé publique contre les facteurs de risques de développer une maladie en particulier (ex : prévention autour de la cigarette pour lutter contre les cancers du poumon).
- La prévention secondaire : présente pour diagnostiquer des stades précoces d'une maladie et en cela limiter ces conséquences et commencer à traiter le plus tôt possible. C'est l'exemple des dépistages tels le dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes à partir de 50 ans.
- La prévention tertiaire, présente pour réduire la progression et les complications d'une pathologie déjà diagnostiquée. Elle vise à améliorer la qualité de vie des patients et à les accompagner dans leur pathologie très souvent invalidante au quotidien. L'éducation thérapeutique du patient est une branche de cette prévention tertiaire, elle vise à accompagner le patient et à lui donner tous les outils nécessaires pour apprendre à vivre avec sa maladie chronique.

L'endométriose est une pathologie qui peut trouver sa place dans les trois préventions.

La prévention primaire en agissant contre les facteurs de risque de l'endométriose mais aussi en faisant connaître cette pathologie, longtemps restée inconnue pour de nombreuses personnes.

La prévention secondaire ensuite, par la volonté de diagnostic précoce et juste de l'endométriose sur tout le territoire français, entre autres avec l'arrivée de nouveaux outils comme le test salivaire Endotest®.

Enfin la prévention tertiaire, on y retrouve l'éducation thérapeutique de la patiente (ETP) vivant avec l'endométriose. L'objectif de l'ETP est de rendre la patiente la plus autonome possible dans sa pathologie ; lui donner les outils afin qu'elle retrouve un équilibre dans sa pathologie chronique et une meilleure qualité de vie à long terme. D'ailleurs, la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » (Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009) inscrit l'éducation thérapeutique du patient dans le Code de la santé publique (Art. L. 1161-1 à L. 1161-6). L'ETP est ainsi officiellement reconnue comme s'inscrivant dans le parcours de soins du patient.(116)

Depuis 2016, au CHU de Montpellier, des ateliers d'ETP autour de l'endométriose sont proposés (117) :

→ <https://www.sante.fr/leducation-therapeutique-du-patient-en-endometriose>

L'ETP n'a pas pour but de seulement informer la patiente, mais de véritablement **former** la patiente via des ateliers ; afin de lui donner non pas des conseils mais bien, **des outils** pour qu'elle puisse se prendre en main et devenir autonome face à l'endométriose, en fonction de ses propres besoins.

A Montpellier, pour le moment, 3 ateliers sont proposés :

- Mieux connaître l'endométriose et ses traitements
- Comprendre sa douleur pour la soulager
- Échanger sur son vécu avec l'endométriose

Ce programme d'ETP a été conçu en co-partenariat avec l'association EndoFrance qui est une association qui lutte quotidiennement pour accompagner les patientes atteintes d'endométriose et leurs proches, et, qui se mobilise activement dans la recherche. Association Française, elle fait de l'endométriose sa priorité depuis plus de 20 ans.

D'autres associations existent et luttent contre cette pathologie ; comme ENDOMind qui est, elle, une association européenne ou encore info-endométriose.fr.

Voici une liste non exhaustive de diverses associations :

EndoFrance :

<https://www.endofrance.org/>

ENDOMind :

<https://www.endomind.org/association/>

Info-endométriose.fr :

<https://www.info-endometriose.fr/notre-asso-en-quelques-mots/notre-histoire/>

Ces associations sont le porte-parole de ces femmes atteintes d'endométriose, elles représentent une aide majeure pour ces patientes et leurs proches.

La prévention et l'accompagnement des patientes atteintes d'endométriose et de leur proche font partie intégrante de la prise en charge de l'endométriose. De nombreuses sources existent pour s'informer, on peut trouver de manière non exhaustive :

Iserm.fr :

<https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>

Service d'information publique en santé :

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose>

amélie.fr :

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>

L'axe III de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose s'intitule « **communiquer, former et informer l'ensemble de la société sur l'endométriose** ».

De nombreuses actions sont mises en place pour former et sensibiliser tout professionnel de santé à l'endométriose. Mais au-delà de la formation, il y a un désir de communication et d'informations autour de l'endométriose afin de faire progresser la recherche et de permettre à plus de patientes de bénéficier d'un diagnostic juste et rapide.

La pharmacie est un lieu de rencontre et d'échanges entre des patients et des professionnels de santé, pharmaciens et préparateurs, accessibles à toute heure de la journée et sans rendez-vous.

La pharmacie de ville a donc tout son rôle à jouer dans cette véritable course à l'information et se doit donc de se former et de s'informer régulièrement sur des pathologies telles que l'endométriose.

CONCLUSION

Pour conclure voici, quelques chiffres clés en 2022 à retenir pour l'endométriose :

- ◆ Entre 1,5 à 2,5 millions de femmes en France en âge de procréer en sont atteintes
- ◆ Entre 7 et 8 ans d'errance diagnostique
- ◆ 70% d'entre elles souffrent de douleurs invalidantes pendant les règles
- ◆ 25 à 50% d'entre elles connaissent des problèmes d'infertilité

Comme nous l'avons vu ces chiffres sont le constat d'une pathologie trop longtemps restée dans l'ombre. C'est aujourd'hui devenu un enjeu de santé publique, l'endométriose doit connaître des évolutions tant, dans la recherche, dans le diagnostic, ou encore, dans l'accompagnement des patientes atteintes et de leurs proches.

De nombreux acteurs entrent en jeu ; professionnels de santé ou non, patientes ou proches de patientes ou même toutes personnes le désirant. Effectivement, c'est une pathologie chronique, qui touche la femme atteinte dans sa globalité, dans sa vie de tous les jours. Pour cela l'endométriose en devient une pathologie « de société », comme énoncé par le Président de la république Emmanuel Macron en janvier 2022.

L'origine de l'endométriose reste encore floue, ce que l'on sait c'est que c'est une pathologie dépendante des œstrogènes. En première intention, c'est par manipulation hormonale avec des progestatifs, contraceptifs oraux ou des agonistes des hormones libérant les gonadotrophines que sera traitée l'endométriose symptomatique. En cas d'échec, pourra être envisagée la chirurgie conservatrice ou non, selon les cas, et en discussions éclairées entre experts.

La procréation médicalement assistée peut aussi être proposée aux femmes rencontrant des difficultés à concevoir à cause de l'endométriose. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement ciblé pour l'endométriose mais l'objectif est clair : il faut améliorer le parcours de soin des femmes atteintes d'endométriose. Pour cela de nombreuses propositions font parler d'elles. A l'exemple de l'entrée de l'endométriose dans la liste des affections longues durées reconnues (ALD30), prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Ou encore l'autorisation de mise sur le marché, l'inscription dans le parcours de soin et le remboursement de l'ENDOTEST® afin de favoriser le diagnostic précoce de cette pathologie très invalidante pouvant s'aggraver avec le temps. Le test salivaire Endotest® ou l'algorithme DEVA sont deux innovations récentes porteuses de grands espoirs pour un diagnostic simplifié, précoce, fiable et accessible à tous.

Parallèlement, de nombreuses études démontrent la place importante des soins de supports dans la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose. Ils permettent d'améliorer grandement la qualité de vie globale des patientes et s'inscrivent pleinement dans une démarche de prise en charge optimisée, globale et personnalisée de l'endométriose. On y retrouve l'acupuncture, la kinésithérapie, le yoga, ou encore la phytothérapie.

La phytothérapie, utilisée depuis l'Antiquité a déjà prouvé et continue à prouver son efficacité dans la gestion de la douleur des femmes atteintes d'endométriose. Le Gattilier, le Curcuma, la Camomille romaine, la Coriandre et le Pin maritime sont des exemples non exhaustifs de plantes à fort potentiel antalgique dans les pathologies hormonales et inflammatoires, comme l'endométriose.

Au-delà de la recherche, on l'a compris, c'est la formation des acteurs clés, l'information au grand public et l'accompagnement des femmes atteintes d'endométriose qui sont primordiaux pour redonner de l'autonomie, améliorer le confort et la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose.

L'officine est un lieu de rencontre et d'échanges entre des patients et des professionnels de santé. Par sa proximité avec le patient et sa connaissance du médicament, le pharmacien d'officine, fait partie intégrante du parcours de soin d'une patiente atteinte d'endométriose. Le pharmacien d'officine et toute son équipe officinale doivent de se former et s'informer sur l'endométriose afin de faire connaître cette pathologie au plus grand nombre et de mieux accompagner une patiente atteinte d'endométriose. L'officine a sans aucun doute tout son rôle à jouer dans la lutte contre l'endométriose.


Enfin, bien que de nombreux progrès restent à faire et que l'endométriose semble encore largement sous diagnostiquée en 2022, ou en serons-nous dans cette lutte contre l'endométriose à l'horizon 2025 ? La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose aura-t-elle atteint ses objectifs ? La formation de tous les professionnels de santé et acteurs en jeu, et, l'information en masse autour de l'endométriose, permettra-t-elle aux femmes atteintes d'endométriose de prétendre aux mêmes chances et à la même qualité de soin sur tout le territoire ? La médecine douce à base de phytothérapie, utilisée seule ou en association avec un traitement allopathique, aura-t-elle une place plus importante dans la stratégie thérapeutique contre l'endométriose ?

Bibliographie

1. Les organes génitaux féminins [Internet]. Gyn&co. 2016 [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/les-organes-genitaux-feminins/>
2. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* avr 2011;124(3-4):229-36.
3. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:10-8.
4. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 1 juill 2020;100(3):1149-79.
5. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2020;223(5):624-64.
6. Qu'est ce que l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>
7. rapport L'endométriopse pelvienne Maladie préoccupante des femmes jeunes - académie national de médecine.
8. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriopse, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mars 2018;46(3):156-67.
9. Petit É. Physiopathologie et anatomopathologie de l'endométriopse. *Imag Femme.* 1 mars 2017;27(1):41-4.
10. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2020;15:71-95.
11. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 23 avr 2019;8:F1000 Faculty Rev-529.
12. Petit É. Histoire de l'endométriopse de l'Antiquité à nos jours. *Imag Femme.* 1 mars 2016;26(1):21-5.
13. 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.* 1 août 2018;51:1-15.
14. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2019;33(1):19-25.
15. Prise en charge de l'endométriopse [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
16. liste_echelles_acceptees_2022.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf
17. Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, Panel P. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 sept 2009;38(5):404-10.
18. 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 Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2018;143(1):2-9.
19. Shetty GB, Shetty B, Mooventhan A. Efficacy of Acupuncture in the Management of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *J Acupunct Meridian Stud.* août 2018;11(4):153-8.

20. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(10):e0186616.
21. Les médicaments homéopathiques [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
22. Cooke B, Ernst E. Aromatherapy: a systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. juin 2000;50(455):493-6.
23. Quelles huiles essentielles pour l'endométriose ? [Internet]. <https://media.lelabdelendo.com/>. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://media.lelabdelendo.com/huiles-essentielles-endometriose/>
24. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? [Internet]. VIDAL. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
25. Kobayashi H, Shigetomi H, Imanaka S. Nonhormonal therapy for endometriosis based on energy metabolism regulation. *Reprod Fertil*. déc 2021;2(4):C42-57.
26. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238.
27. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, et al. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2021;2021:5529741.
28. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 1 juill 2020;112(1):229-36.
29. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 juill 2013;169(2):162-71.
30. Heidarimoghadam R, Abdolmaleki E, Kazemi F, Masoumi SZ, Khodakarami B, Mohammadi Y. The Effect of Exercise Plan Based on FITT Protocol on Primary Dysmenorrhea in Medical Students: A Clinical Trial Study. *J Res Health Sci*. 24 août 2019;19(3):e00456.
31. Yonglitthipagon P, Muansiangsai S, Wongkhumngern W, Donpunha W, Chanavirut R, Siritaratiwat W, et al. Effect of yoga on the menstrual pain, physical fitness, and quality of life of young women with primary dysmenorrhea. *J Bodyw Mov Ther*. 1 oct 2017;21(4):840-6.
32. 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;16:129.
33. Stratégie nationale de lutte contre l'endométriose.pdf.
34. Endométriose - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose>
35. Nathalie_Clary - 2022 - Stratégie Nationale de Lutte contre l'Endométriose.pdf.
36. Affection Longue Durée (ALD) et maladies chroniques | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/affection-longue-duree-maladie-chronique/affection-longue-duree-maladie-chronique>
37. Endotest – Ziwig [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://ziwig.com/endotest/>
38. Endométriose [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

39. Hypersensibilisation_Endofrance-SPloteau.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: https://www.endofrance.org/wpcontent/uploads/2020/07/Hypersensibilisation_Endofrance-SPloteau.pdf
40. Kanj - Evaluation économique de la prise en charge de l'e.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02080162v2/document>
41. Candau Y. Aide au diagnostic de l'endométriose : un nouvel outil numérique validé scientifiquement • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. 2021 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/aide-au-diagnostic-de-lendometriose-un-nouvel-outil-numerique-valide-scientifiquement/>
42. Fauconnier A, Driouche H, Huchon C, Cheyron JD, Indersie E, Candau Y, et al. Early identification of women with endometriosis by means of a simple patient-completed questionnaire screening tool: a diagnostic study. *Fertil Steril*. 1 déc 2021;116(6):1580-9.
43. Prédiction de l'endométriose : [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://arnaudfauconnier.shinyapps.io/shinyDEVA/>
44. Compléments alimentaires | EFSA [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/food-supplements>
45. Les allégations [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2012 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>
46. Gattilier - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
47. Gattilier - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
48. *Vitex agnus-castus*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitex_agnus-castus&oldid=189657268
49. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
50. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. mai 2013;79(7):562-75.
51. Arkogélules® BIO Gattilier [Internet]. Arkopharma France. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-gattilier>
52. ERGYFEMINA – Bien-être féminin - Alchémille, Gattilier - Nutergia [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergyfemina>
53. Curcuma. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Curcuma&oldid=195357149>
54. Arablou T, Kolahdouz-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. janv 2018;97:91-7.
55. Des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/des-effets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-du>
56. Arkogélules® Curcuma Pipérine [Internet]. Arkopharma France. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-curcuma-piperine>
57. CURCUMA [Internet]. Prescription Nature. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.prescriptionnature.fr/fr/douleurs-muscles-et-articulations/174-curcuma-90-gelules.html>

58. Camomille. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Camomille&oldid=195981201>
59. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
60. Meresman GF, Götte M, Laschke MW. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies. *Hum Reprod Update*. 19 févr 2021;27(2):367-92.
61. Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):3055-65.
62. Iphym Camomille romaine capitule entier @ Pharma GDD  [Internet]. Pharma GDD. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/iphym-camomille-romaine-fleur-entiere-50-g>
63. Coriandre. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coriandre&oldid=197692719>
64. Velaga MK, Yallapragada PR, Williams D, Rajanna S, Bettaiya R. Hydroalcoholic seed extract of *Coriandrum sativum* (Coriander) alleviates lead-induced oxidative stress in different regions of rat brain. *Biol Trace Elem Res*. juin 2014;159(1-3):351-63.
65. Téllez-López MÁ, Mora-Tovar G, Cenicerós-Méndez IM, García-Lujan C, Puente-Valenzuela CO, Vega-Menchaca MDC, et al. EVALUATION OF THE CHELATING EFFECT OF METHANOLIC EXTRACT OF CORIANDRUM SATIVUM AND ITS FRACTIONS ON WISTAR RATS POISONED WITH LEAD ACETATE. *Afr J Tradit Complement Altern Med AJTCAM*. 2017;14(2):92-102.
66. Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, Santanam N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules*. 29 juill 2022;12(8):1055.
67. Coriandre - 10 ml | Pranarôm [Internet]. PRANAROM. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pranarom.fr/fr/hect-top-naturelles-et-bio/5865-coriandre5420008501982.html>
68. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
69. *Pinus pinaster*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pinus_pinaster&oldid=197998077
70. D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 1 oct 2010;81(7):724-36.
71. Pycnogenol pur en gélules – Polyphenol extrait de pin maritime [Internet]. Dynveo. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.dynveo.fr/pycnogenol.html>
72. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
73. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2014;10(5):261-75.
74. Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL SUN 1 g, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63187008&typedoc=R>
75. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. VIDAL. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
76. Intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. CHUV. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-allergiques/intolerance-aux-ains>
77. Prise en charge médicamenteuse de l'endométriose [Internet]. [cité 13 oct 2022].

Disponible sur: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/recommandations-endometriose/prise-en-charge-medicamenteuse-de>

78. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* août 2010;27(8):441-7.

79. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>

80. Contraception gratuite pour les femmes de moins de 26 ans depuis le 1er janvier 2022 [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15158>

81. 18Contraception2020.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/18Contraception2020.pdf>

82. La contraception orale ou « pilule » [Internet]. VIDAL. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualitecontraception/contraceptionfeminine/contraception-comprimes-pilule.html>

83. Contraception [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrance-contraception>

84. Le stérilet hormonal [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/sterilet-hormonal.html>

85. Contraception par stérilet [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/contraception/contraception-sterilet>

86. Stérilets au cuivre ou hormonal : quelles sont les différences ? [Internet]. 2017 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/sterilets-au-cuivre-ou-hormonal-quelles-sont-les-differences/>

87. DESOGESTREL BIOGARAN [Internet]. VIDAL. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/desogestrel-biogaran-56894.html>

88. Contraception hormonale [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/contraception/methodes-contraception-hormonale>

89. Fiche info - NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66845924>

90. NEXPLANON 68 mg implant pour usage sous-cutané [Internet]. VIDAL. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nexplanon-68-mg-implant-pour-usage-sous-cutane-156058.html>

91. Contraceptive implant - Mayo Clinic [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/contraceptive-implant/about/pac-20393619>

92. Sawis Gé [Internet]. Gedeon Richter France. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gedeonrichter.fr/gynecologie-produits/sawis-ge/>

93. Actualité - Leuproréline injectable (Eligard, Enantone LP, Leptoprol) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration - ANSM [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/leuproreline-injectable-eligard-enantone-lp-leptoprol-injections-a-realiser-exclusivement-par-des-professionnels-de-sante-ayant-une-bonne-connaissance-des-etapes-de-reconstitution-administration>

94. Leuproréline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/leuproreline-2080.html>

95. ZOLADEX 10,8 mg implant inj en seringue préremplie SC [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zoladex-10-8-mg-implant-inj-en>

seringue-preremplie-sc-18134.html

96. Edmonds DK. Add-back therapy in the treatment of endometriosis: the European experience. *Br J Obstet Gynaecol.* oct 1996;103 Suppl 14:10-3.

97. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 mars 2014;(3):CD009590.

98. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA.* 20 janv 2015;313(3):296-7.

99. DANATROL 200 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/danatrol-200-mg-gel-4777.html>

100. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* sept 2012;98(3):564-71.

101. prise_en_charge_de_l'endometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf

102. Infertilité et Endometriose [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/referentiels-endometriose/infertilite-et-endometriose>

103. 21.11.9-Rapport-endometriose.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/11/21.11.9-Rapport-endometriose.pdf>

104. CLOMID 50 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/clomid-50-mg-cp-4095.html>

105. La technique de l'insémination artificielle en France (IA) - Assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/insemination-artificielle-ia/>

106. Bleu G. Les traitements : L'insémination intra-utérine (IAC) [Internet]. CPMA. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <http://cpma-ulg.be/les-traitements/linsemination/insemination-iac/>

107. GONAL-F 1050 UI/1,75 ml (77 µg/1,75 ml) pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gonal-f-1050-ui-1-75-ml-77-mcg-1-75-ml-pdre-solv-p-sol-inj-20416.html>

108. PUREGON 300 UI/0,36 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/puregon-300-ui-0-36-ml-sol-inj-18345.html>

109. Fiv.fr [Internet]. Fiv.fr. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/>

110. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2017;96(6):659-67.

111. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* déc 2012;39(4):535-49.

112. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cédric-Durnerin I, Sonigo C, et al. Endometriosis Fertility Index ou classification de l'American Society of Reproductive Medicine pour les patientes infertiles endométriosiques opérées. Lequel est le plus pertinent ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 déc 2015;43(12):806-9.

113. Endométrie : « Il faut impérativement changer le regard sur cette maladie qu'on ne connaît pas encore » - midilibre.fr [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2022/12/04/endometriose-il-faut-imperativement-changer-le-regard-sur-cette-maladie-quon-ne-connaît-pas-encore-10837945.php>

114. Du cannabis thérapeutique en traitement de l'endométriose ? | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur:

<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/du-cannabis-therapeutique-en-traitement-de-lendometriose>

115. Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention

116. Prévention, éducation à la santé et ETP – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/prevention-education-a-la-sante-et-etp/>

117. L'éducation thérapeutique du patient en endométriose [Internet]. Santé.fr. 2022 [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/leducation-therapeutique-du-patient-en-endometriose>

118. Maia H, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2013;6:35-9.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

L'endométriose est une pathologie hormonale féminine, définie par la présence de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Elle affecte environ 1 femme sur 10 en France et lorsqu'elle est symptomatique, occasionne de fortes douleurs qui peuvent devenir très invalidantes au quotidien. Longtemps peu connue et banalisée, l'endométriose ferait plus de victimes qu'annoncées. Afin d'améliorer la prise en charge, d'accompagner les femmes atteintes d'endométriose et de faire évoluer la recherche, le gouvernement a lancé une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose en janvier 2022. L'endométriose est véritablement un enjeu de santé public actuel où de nombreux acteurs ont un rôle important à jouer pour faire connaître cette pathologie encore mal connue. C'est le cas du pharmacien d'officine et de son équipe, par leur proximité avec les patients, leur accessibilité et leurs connaissances pharmaceutiques. La prise en charge de l'endométriose se doit globale, optimisée et personnalisée à chaque patiente. Pour cela les soins supports, dont fait partie la phytothérapie, ont toute leur place pour soulager les douleurs et améliorer la qualité de vie au quotidien des femmes atteintes. L'endométriose est une pathologie qui, grâce à la recherche, l'information, la prévention et l'accompagnement des patientes, a toutes ses chances d'évoluer dans les années à venir.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : (obligatoire)

Endometriosis, the place of herbal medicine and pharmaceutical advice

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS (facultatif)

Endometriosis is a female hormonal pathology, defined by the presence of tissue similar to the uterine lining outside the uterus. It affects approximately 1 in 10 women in France and when symptomatic, causes severe pain that can become very debilitating on a daily basis. Long little known and trivialized, endometriosis has worked more victims than announced. In order to improve care, support competent women with endometriosis and improve research, the government launched a national strategy to combat endometriosis in January 2022. current public health where many actors have an important role to play in raising awareness of this still poorly understood pathology. This is the case of the community pharmacist and his team, through their proximity to patients, their accessibility and their pharmaceutical knowledge. The management of endometriosis must be global, optimized and personalized for each patient. For this, support care, including herbal medicine, has its place in relieving pain and improving the daily quality of life of qualified women. Endometriosis is a pathology which, thanks to research, information, prevention and support for patients, has every chance of evolving in the years to come.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Endométriose, pathologie hormonale, santé publique, phytothérapie, conseils à l'officine, contraception oestroprogestative, infertilité, stratégie nationale.

