



**HAL**  
open science

# Contribution de la phytothérapie dans la prise en charge de l'endométriose

Joséphine Sanson

► **To cite this version:**

Joséphine Sanson. Contribution de la phytothérapie dans la prise en charge de l'endométriose. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04397745

**HAL Id: dumas-04397745**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04397745v1>**

Submitted on 16 Jan 2024

**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 - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 21 décembre 2023

PAR

M<sup>elle</sup> SANSON Joséphine

Née le 28/06/1998 à Valence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Contribution de la phytothérapie dans la prise en charge de  
l'endométriose**

### **JURY :**

Président : Professeur BUN Sok-Siya

Membres : Docteur Claude MARODON et Docteur SAID-HASSANE Charifat

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

## **Remerciements :**

Je remercie Madame Bun-Llopet d'avoir accepté la direction de ce projet et d'avoir trouvé le temps de me guider dans la rédaction de ma thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur Claude Marodon de m'avoir permis de réaliser mon stage à La Réunion, à la pharmacie de la Trinité. Merci de m'avoir pris sous votre aile, de m'avoir transmis votre savoir ainsi que votre passion pour la phytothérapie. Vous avez su me motiver et me conforter dans mon choix de carrière, vous êtes un exemple pour moi.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de la Trinité pour avoir fait de ces six mois un réel épanouissement et pour m'avoir donné un œil nouveau sur notre métier. Un merci particulier à toutes les préparatrices qui font régner la bonne humeur et qui m'ont toujours chouchouté, je ne vous oublierai jamais ! Je remercie également Paul et Fanny pour leur grande aide dans la documentation de ma thèse.

Merci à Jessica pour sa relecture, ses conseils et ses références sur le sujet.

Et pour finir je remercie mon compagnon, Florent, pour son soutien du début jusqu'à la fin et surtout pour sa patience. Merci d'avoir su me pousser vers le haut lors des doutes et pour toutes tes relectures.

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE 1 : ENDOMETRIOSE</b> .....	<b>8</b>
1.1 ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ .....	8
1.2 PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL .....	10
1.2.1 L'axe hypothalamo-hypophysaire .....	10
1.2.2 Maturation de l'ovaire.....	11
1.2.3 La production d'œstrogènes et de progestérone .....	12
1.3 DEFINITION.....	14
1.4 HISTOGENESE .....	15
1.4.1 Théorie du reflux menstruel.....	16
1.4.2 Théorie de la transplantation .....	18
1.4.3 Théorie de la métaplasie cœlomique .....	18
1.4.4 Théorie embryonnaire .....	18
1.4.5 Théorie iatrogénique .....	19
1.4.6 Théorie immunitaire .....	19
1.4.7 Théorie de la dénervation-réinnervation.....	19
1.5 PHYSIOPATHOLOGIE .....	19
1.5.1 Les différents types d'endométrioses .....	20
1.5.2 L'installation des cellules endométriales .....	21
1.5.2.1 Adhésion .....	22
1.5.2.2 Infiltration .....	22
1.5.2.3 Prolifération .....	22
1.5.2.4 Angiogenèse.....	25
1.5.2.5 Fibrose.....	27
1.5.3 Immunologie .....	27
1.5.4 Génétique.....	28
1.6 SYMPTOMES .....	29
1.6.1 Physiopathologie .....	29
1.6.2. Syndromes algiques.....	29
1.6.2.1 Echelle de la douleur.....	30
1.6.2.2 Dysménorrhée .....	30
1.6.2.3 Dyspareunie .....	31
1.6.2.4 Neuropathique.....	31
1.6.2.5 Autres localisations .....	32
1.6.3 Hémorragies .....	32
1.6.4 Infertilité.....	32
1.6.5 Impacts psychologiques.....	33
1.7 FACTEURS DE RISQUES.....	34
1.7.1 Génétiques .....	34
1.7.2 Alimentaires.....	34
1.7.3 Environnementaux.....	35
1.7.4 Tabac .....	35
1.7.5 Physiologiques.....	35
1.7.6 Violences.....	36

1.7.7 Stress oxydatif.....	36
1.8 DIAGNOSTIC .....	37
1.8.1 Diagnostic clinique.....	37
1.8.1.1 Evaluation de la douleur .....	37
1.8.1.2 Evaluation de la qualité de vie .....	37
1.8.1.3 Examen gynécologique .....	38
1.8.2 Examens de 1 <sup>ère</sup> intention .....	38
1.8.3 Examens de 2 <sup>ème</sup> intention .....	38
1.8.4 Examens de 3 <sup>ème</sup> intention .....	39
1.8.5 Un outil diagnostic non invasif.....	39
1.9 TRAITEMENTS.....	40
1.9.1 Antalgiques.....	40
1.9.1.1 Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) .....	41
1.9.1.2 Anti-dépresseurs et antiépileptiques .....	41
1.9.2 Hormonothérapie.....	42
1.9.2.1 Contraceptifs hormonaux combinés.....	42
1.9.2.2 Progestatifs.....	43
1.9.2.3 Analogue de la GnRH.....	43
1.9.2.4 Inhibiteur des gonadotrophines .....	44
1.9.3 Chirurgical.....	45
1.9.3.1 Laparoscopie chirurgicale .....	45
1.9.3.2 Hystérectomie .....	46
1.9.4 Risques de récurrences.....	46
1.9.5 Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU).....	47
1.9.6 Perspectives thérapeutiques .....	47
1.9.6.1 Antagoniste de la GnRH .....	47
1.9.6.2 Antibiothérapie.....	48
1.9.7 Non médicamenteux.....	48

**PARTIE 2 : PHYTOTHERAPIE DANS L'ENDOMETRIOSE ..... 51**

2.1 DEFINITION DE LA PHYTOTHERAPIE .....	51
2.1.1 Aromathérapie .....	52
2.1.2 Gemmothérapie .....	53
2.1.3 Aspect réglementaires.....	54
2.2 INTERETS DANS L'ENDOMETRIOSE .....	55
2.3 PHYTOTHERAPIE.....	56
2.3.1 Achillée Millefeuille, <i>Achillea millefolium</i> .....	56
2.3.1.1 Données taxonomiques .....	56
2.3.1.2 Origine et habitat.....	56
2.3.1.3 Description de la plante.....	57
2.3.1.4 Constituants chimiques principaux .....	57
2.3.1.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	57
2.3.1.6 Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	58
2.3.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi .....	59
2.3.1.8 Effets indésirables .....	59
2.3.1.9 Interactions possibles .....	59
2.3.1.10 Recommandations des autorités.....	59
2.3.1.11 Synthèse .....	59
2.3.2 Gattilier, <i>Vitex agnus-castus</i> .....	60
2.3.2.1 Données taxonomiques .....	60
2.3.2.2 Origine et habitat.....	60
2.3.2.3 Description de la plante.....	60

2.3.2.4	Constituants chimiques principaux .....	60
2.3.2.5	Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	61
2.3.2.6	Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	63
2.3.2.7	Contre-indications et précautions d'emploi .....	63
2.3.2.8	Effets indésirables .....	64
2.3.2.9	Interactions possibles .....	64
2.3.2.10	Recommandations des autorités .....	64
2.3.2.11	Synthèse .....	64
2.3.3	<i>Framboisier, Rubus idaeus</i> .....	65
2.3.3.1	Données taxonomiques .....	65
2.3.3.2	Origine et habitat.....	65
2.3.3.3	Description de la plante.....	65
2.3.3.4	Constituants chimiques principaux .....	65
2.3.3.5	Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	66
2.3.3.6	Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	68
2.3.3.7	Contre-indications et précautions d'emploi .....	68
2.3.3.8	Effets indésirables .....	68
2.3.3.9	Interactions possibles .....	68
2.3.3.10	Recommandations des autorités.....	68
2.3.3.11	Synthèse .....	69
2.3.4	<i>Fleur jaune, Hypericum lanceolatum</i> .....	69
2.3.4.1	Données taxonomiques .....	69
2.3.4.2	Origine et habitat.....	69
2.3.4.3	Description de la plante.....	70
2.3.4.4	Constituants chimiques principaux .....	70
2.3.4.5	Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	71
2.3.4.6	Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	71
2.3.4.7	Contre-indications et précautions d'emploi .....	71
2.3.4.8	Effets indésirables .....	71
2.3.4.9	Interactions possibles .....	71
2.3.4.10	Recommandations des autorités.....	71
2.3.4.11	Synthèse .....	71
2.4	GEMMOTHERAPIE .....	71
2.4.1	<i>Pommier sauvage, Malus sylvestris</i> .....	72
2.4.1.1	Données taxonomiques .....	72
2.4.1.2	Origine et habitat.....	72
2.4.1.3	Description de la plante.....	72
2.4.1.4	Constituants chimiques principaux .....	72
2.4.1.5	Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	73
2.4.1.6	Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	74
2.4.1.7	Contre-indications et précautions d'emploi .....	74
2.4.1.8	Effets indésirables .....	74
2.4.1.9	Interactions possibles .....	74
2.4.1.10	Recommandations des autorités.....	74
2.4.1.11	Synthèse .....	74
2.5	AROMATHERAPIE.....	75
2.5.1	<i>Géranium rosat, Pelargonium x Asperum</i> .....	75
2.5.1.1	Données taxonomiques .....	75
2.5.1.2	Origine et habitat.....	75
2.5.1.3	Description de la plante.....	75
2.5.1.4	Constituants chimiques principaux .....	76
2.5.1.5	Propriétés pharmacologiques et modes d'actions .....	76

2.5.1.6 Parties utilisées, formes galéniques et posologies .....	78
2.5.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi .....	78
2.5.1.8 Effets indésirables .....	78
2.5.1.9 Interactions possibles .....	78
2.5.1.10 Recommandations des autorités.....	79
2.5.1.11 Synthèse .....	79
2.6 PLANTES COMPATIBLES AVEC LES THERAPIES HORMONALES.....	79

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
------------------------	-----------

<b>ANNEXES.....</b>	<b>81</b>
---------------------	-----------

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>86</b>
---------------------------	-----------

## Liste des abréviations :

- 5HTT** : 5-Hydroxy tryptamine transporter ou transporteur de la sérotonine
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- Bcl-2** : *B-cell lymphoma 2* ou lymphome à cellule B
- BMDSC** : *Bone Marrow Derived Stem Cells* ou cellules souches dérivées de la moelle osseuse
- CE** : Cellule(s) Endométriale(s)
- CNK** : Cellules « *Natural Killer* » ou cellules tueuses naturelles ou lymphocytes NK
- COX-2** : Cyclooxygénase-2
- CSP** : Code de la Santé Publique
- DA2** : Récepteur Dopaminergique 2, présent dans le système nerveux central
- DIU** : Dispositif Intra-Utérin
- EHP -5/ -30** : *Endometriosis Health Profiles* ou profil de santé de l'endométriose, 5 ou 30 questions
- ER $\alpha$ / $\beta$**  : *Estrogen Receptor*, récepteurs alpha et bêta des œstrogènes
- ESCOF** : *European Scientific Cooperative On Phytotherapy*, Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie
- GnRH** : *Gonadotropin-releasing Hormone* ou neuro-hormone hypothalamique gonadotrope ou gonadolibérine
- FSH** : *Follicle Stimulating Hormone* ou hormone folliculo-stimulante
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HE** : Huile Essentielle
- HH** : Hypotalamo-hypophysaire
- HMPC** : *Herbal Medicinal Products Committee* ou Comité Européen des médicaments à base de plantes
- IL** : Interleukine
- IM** : Intra-Musculaire (injection)
- KIR** : *K cell inhibitory receptors* ou récepteur inhibiteur des cellules K (cellules NK)

**LH** : *Luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante

**LP** : Libération prolongée

**MAPK** : *Mitogen Activated Protein Kinase* ou protéines kinases activant la mitose

**MMPs** : *Matrix Metalloprotéinases* ou métalloprotéases matricielles

**MOR** : *Mu opioid receptor* ou récepteur mu des opioïdes

**NCR** : *Natural Cytotoxicity Receptors* ou récepteurs naturels de cytotoxicité

**NF- $\kappa$ B** : *Nuclear Factor-kappa B* ou Facteur nucléaire kappa B

**PI3K/Akt** : Phosphoinositide 3-kinase/Protéine kinase B

**PGE2** : Prostaglandine E2

**PR** : *Progesterone Receptor*, récepteur de la progestérone

**SC** : Sous-Cutanée (injection)

**SPM** : Syndrome Pré-Menstruelle

**TIMP-2** : *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2* ou inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases de type 2

**TNF- $\alpha$**  : *Tumor Necrosis Factor alpha*, facteur de nécrose tumorale alpha

**TRH** : *Thyrotropin-Releasing Hormone*, ou thyroolibérine ou hormone thyroïdienne

**TrKB** : *Tyrosin Receptor Kinase B* ou récepteur B de la tyrosine kinase

**VEGF** : *Vascular Endothelial Growth Factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## **Glossaire :**

**Acétylcholine :** Substance chimique faisant partie des neurotransmetteurs, c'est-à-dire sécrétée par certains neurones pour transmettre l'influx nerveux vers d'autres cellules. Elle est présente dans le système nerveux autonome (uniquement dans les ganglions et au niveau des terminaisons parasympathiques).

**Adhérence :** accollement anormal d'origine cicatricielle entre deux surfaces contiguës normalement séparées

**Aménorrhée :** absence de règles

**Angiogenèse :** formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants

**Antrum :** cavité liquidienne au sein de la granulosa du follicule ovarien

**Aromatase :** glycoprotéine ayant fonction d'enzyme qui catalyse la conversion de la testostérone en estradiol

**Blastocyte :** stade précoce du développement de l'embryon humain qui se situe entre le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour après la fécondation

**Coloscanner :** examen diagnostique de scanner qui permet de visualiser la lumière du côlon et d'en reconstruire de façon tridimensionnelle son image

**Décoction :** maintient de la drogue végétale en contact avec de l'eau, à l'ébullition, pendant une durée de 15 à 30 minutes

**Dérivés mullériens :** les dérivés mullériens émanent des canaux de Muller qui sont des conduits tubaires de l'embryon différencié de l'épithélium coelomique. Chez la femme, chaque canal se développe pour former les trompes utérines, les trompes de Fallope, l'utérus, le col de l'utérus et dans les deux tiers supérieurs du vagin. Ces conduits sont formés de tissu provenant du mésoderme. Chez l'homme, les canaux de Müller régressent sous l'effet de la sécrétion de l'hormone anti-müllérienne par les cellules de Sertoli.

**Dysendocrinie :** trouble des glandes endocrines

**Dysménorrhée :** douleur pelvienne ressentie avant ou pendant les mensurations

**Dyspareunie :** douleur ressentie pendant et après les rapports sexuels

**Echo-endoscopie** : exploration de l'abdomen combinant une approche par échographie et par endoscopie. La sonde échographique est amenée à proximité de l'organe étudié via un endoscope afin d'explorer des lésions du tube digestif ou des organes voisins

**Échographie** : méthode d'exploration médicale utilisant des ultrasons émis par une sonde et qui sont transmis dans les tissus qui les réfléchissent afin de former une image de la région examinée

**Ectopique** : qui n'est pas à sa place habituelle

**Euglobuline** : globuline insoluble dans l'eau pure, mais soluble en présence d'une trace d'électrolyte, pour exemple : le temps de lyse de l'euglobuline est un test qui mesure la fibrinolyse, la fraction d'euglobuline contient les facteurs fibrinolytiques.

**Follicule ovarien** : cellule sphérique située dans les ovaires, il protège l'ovocyte jusqu'à qu'il soit relâché pendant la période d'ovulation

**Granulosa** : couche de cellules folliculeuse granuleuses entourant l'ovocyte, qui assure le passage d'éléments nutritifs

**Histologique** : structure des tissus vivants

**Hystérectomie** : ablation chirurgicale de l'utérus

**Imparinées** : plante dont le nombre de feuilles qui la compose est impair

**Infusion** : faire bouillir l'eau avant de la verser sur la plante puis laisser la plante dans l'eau quelques minutes

**Ligneuses** : constitué de bois

**Lymphadenectomie** : ablation chirurgicale localisée du territoire lymphatique. Aussi appelée curage ganglionnaire, a pour but d'enlever les ganglions et les vaisseaux lymphatiques qui drainent un tissu ou un organe qui sont le siège d'un cancer.

**Mastodynie** : douleur aux seins

**Ménorragie** : menstruation abondante et prolongée

**Métrorragie** : saignement vaginal survenant en dehors des menstruations ou en l'absence de menstruation

**Méiose** : processus de division cellulaire permettant la formation de gamètes (cellules sexuelles) grâce à deux divisions successives

**Mesothélium** : membrane recouvrant et protégeant la plupart des organes internes du corps, composé d'une seule couche de cellules épithéliales pavimenteuses bordant les cavités séreuses (péritoine, plèvre, péricarde...) pour former une cavité virtuelle

**Nocicepteurs** : récepteur nerveux capable de transmettre les stimulations génératrices de douleur

**Nodule** : lésion cutanée ou muqueuse bien délimitée de forme généralement sphérique et palpable, cancéreuse ou non

**Péri-menstruelle** : autour du cycle menstruel

**Péritoine** : membrane séreuse continue, d'une surface estimée à un mètre carré, formée par une couche simple de cellules épithéliales, qui tapisse l'abdomen, le pelvis et les viscères, délimitant l'espace virtuel de la cavité péritonéale

**Prostaglandine** : médiateur chimique de l'inflammation synthétisée par la cyclooxygénase-2 à partir de l'acide arachidonique

**Stroma** : tissu servant à soutenir, protéger et relier entre eux les nerfs, les vaisseaux sanguins et lymphatiques qu'il contient

**Syndrome** : ensemble de symptômes caractérisant une pathologie

**Système réticulo-endothélial** : ensemble de cellules immunitaires mononucléées qui se trouvent au niveau des tissus réticulaires avec un mécanisme immunitaire impliquant la phagocytose. Les tissus réticulaires constituent les tissus conjonctifs propres aux organes hématopoïétiques adultes, lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse) et au foie et aux reins.

## **Table des illustrations :**

Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin. ....	8
Figure 2 : L'endomètre. ....	9
Figure 3 : Coupe sagittale de l'appareil génital féminin. ....	10
Figure 4 : Régulation de l'axe HH par rétrocontrôle. ....	10
Figure 5 : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus. ....	12
Figure 6 : Production des œstrogènes et de la progestérone à partir du cholestérol. ....	13
Figure 7 : Synthèse de la régulation hormonale du cycle menstruel. ....	14
Figure 8 : Illustration des menstruations rétrogrades ....	16
Figure 9 : Le rôle des cellules souches ....	17
Figure 10 : Coupe de profil du petit bassin de la femme et localisations de l'endométriose (rouge) ....	20
Figure 11 : Rétroaction positive de la surexpression d'aromatase par un implant endométriosique. ....	23
Figure 12: Défaut d'inactivation de E2 dans l'endométriose. ....	24
Figure 13 : Résistance à la progestérone et accumulation d'estradiol dans l'endométriose. ....	25
Figure 14 : Aspects des lésions superficielles péritonéales ....	26
Figure 15 : Echelle visuelle analogique (EVA) ....	30
Figure 16 : Distillation à la vapeur d'eau tiré du Grand guide des huiles essentielles, Millet. ....	53
Figure 17 : Illustration de Achillea Millefolium tiré du livre les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z de Michel Pierre, 2015 ....	56
Figure 18 : Illustration de Vitex Agnus-castus tiré du livre les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z de Michel Pierre, 2015. ....	60
Figure 19 : Mécanisme de libération de la prolactine au niveau hypophysaire ....	61
Figure 20 : Illustration de Rubus Idaeus tiré du livre les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z de Michel Pierre, 2015 ....	65
Figure 21 : Fleur jaune photographiée au Grand-Bénard (Réunion) ....	69
Figure 22 : Illustration de Malus Sylvestris tiré du Traité des Arbres et Arbustes que l'on cultive en France en pleine terre (1801–1819) par Pierre-Joseph Redout. ....	72
Figure 23 : Photos des fleurs et feuilles de Géranium Rosat ....	75

## **Introduction**

L'endométriose est une maladie chronique complexe affectant de nombreuses femmes à travers le monde. Elle se caractérise par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus, entraînant une gamme de symptômes allant de la douleur abdominale à l'infertilité. À ce jour, la faible compréhension de l'étiopathologie et la variabilité symptomatique de l'endométriose, font qu'il nécessite souvent plusieurs années pour que les femmes atteintes soient correctement diagnostiquées. De plus, lorsque le diagnostic est établi, les options de traitement, généralement sous la forme de thérapies hormonales ou de chirurgies, offrent peu de résultats en termes d'efficacité et de tolérance.

Dans ce contexte, il existe un besoin croissant d'explorer de nouvelles approches et d'évaluer d'autres modalités de traitement, qui pourraient offrir une amélioration durable de la qualité de vie des patientes. L'intérêt pour les thérapeutiques naturelles, non invasives et plus soutenables pour un usage à long terme est alors justifié. Parmi-elles, se distingue l'utilisation de plantes médicinales dans le traitement de diverses maladies, dont l'endométriose.

C'est pourquoi, dans cette thèse, nous proposons d'examiner et d'analyser les différentes études scientifiques et cliniques consacrées aux mécanismes d'installation de l'endométriose mais également à l'utilisation de la phytothérapie dans la prise en charge de cette pathologie. Ainsi, nous espérons apporter des contributions significatives à la compréhension du potentiel de la phytothérapie dans le traitement de l'endométriose, éclaircissant ainsi un secteur qui, bien que très prometteur, demeure encore largement inexploré.

## Partie 1 : L'endométri

Afin de comprendre au mieux la pathologie de l'endométri

### 1.1 Anatomie de l'appareil génital féminin

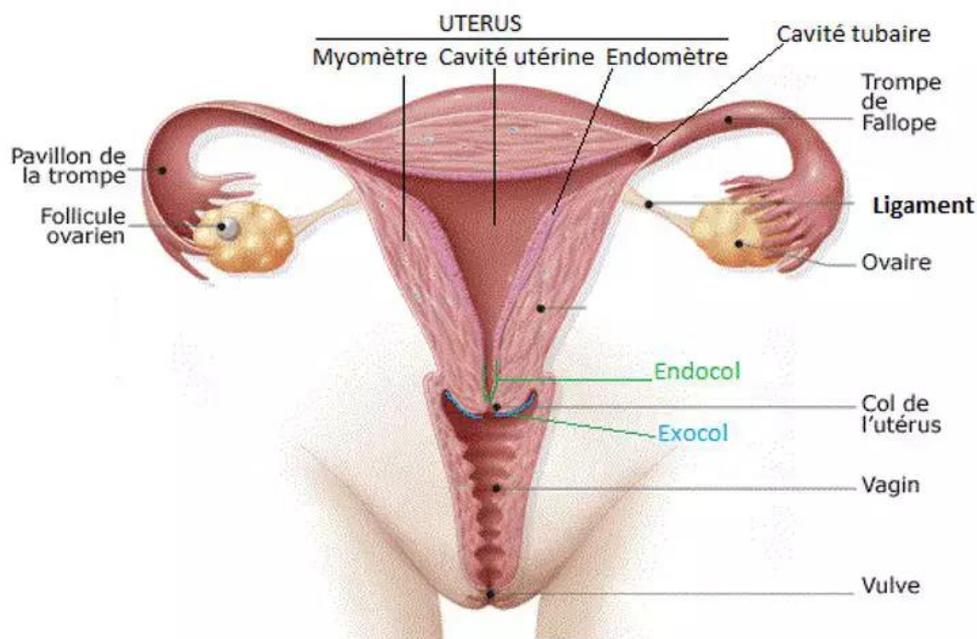


Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin.

L'appareil génital féminin est constitué des organes génitaux :

- **Internes** : Utérus, trompes utérines, ovaires et vagin
- **Externes** : Lèvres et clitoris

L'**utérus** est organe musculaire de 6 à 8 cm de long situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière, il est la continuité du vagin. Il est constitué du myomètre, couche externe et de l'endomètre couche interne qui constitue la muqueuse de la paroi utérine. Le tissu endométrial est constitué d'un épithélium glandulaire et d'un stroma.

Destiné à contenir le fœtus pendant son développement et à permettre son expulsion lorsque

ce dernier est à terme, il subit alors des variations morphologiques. De plus, il subit de nombreuses modifications cycliques de sa muqueuse dictées par les différentes hormones qui amènent aux menstruations s'il n'y a pas eu fécondation.

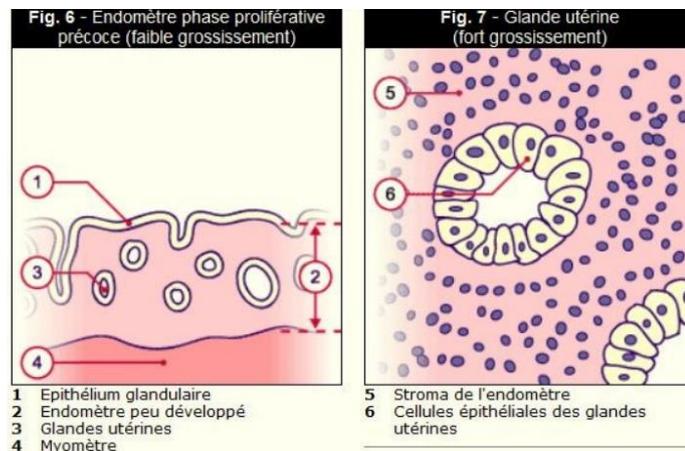


Figure 2 : L'endomètre.

Les **trompes utérines** ou trompes de Fallope, sont deux conduits musculo-membraneux de 10 à 12 cm de long qui sont disposées chacune d'un côté de l'utérus et forme sa continuité jusqu'à l'extrémité tubulaire de l'ovaire. Elles ont une double fonction en permettant la captation de l'ovocyte par l'existence d'un courant péritonéal et en permettant le transport et le stockage des spermatozoïdes avant fécondation et de l'ovule fécondé (zygote).

Les **ovaires** sont les glandes sexuelles de la femme, ils sont disposés latéralement à gauche et à droite de la cavité pelvienne. De forme ovoïde, aplati et blanc et mesurant chez l'adulte 1 cm d'épaisseur, 2 cm de largeur et 4 cm de longueur, ils permettent de produire les ovocytes et de sécréter des hormones sexuelles.

Le **vagin** est un conduit musculo-membraneux, il est situé entre la vessie et le rectum et mesure environ 8 cm. C'est l'organe qui permet les rapports sexuels, il subit également des modifications cycliques.

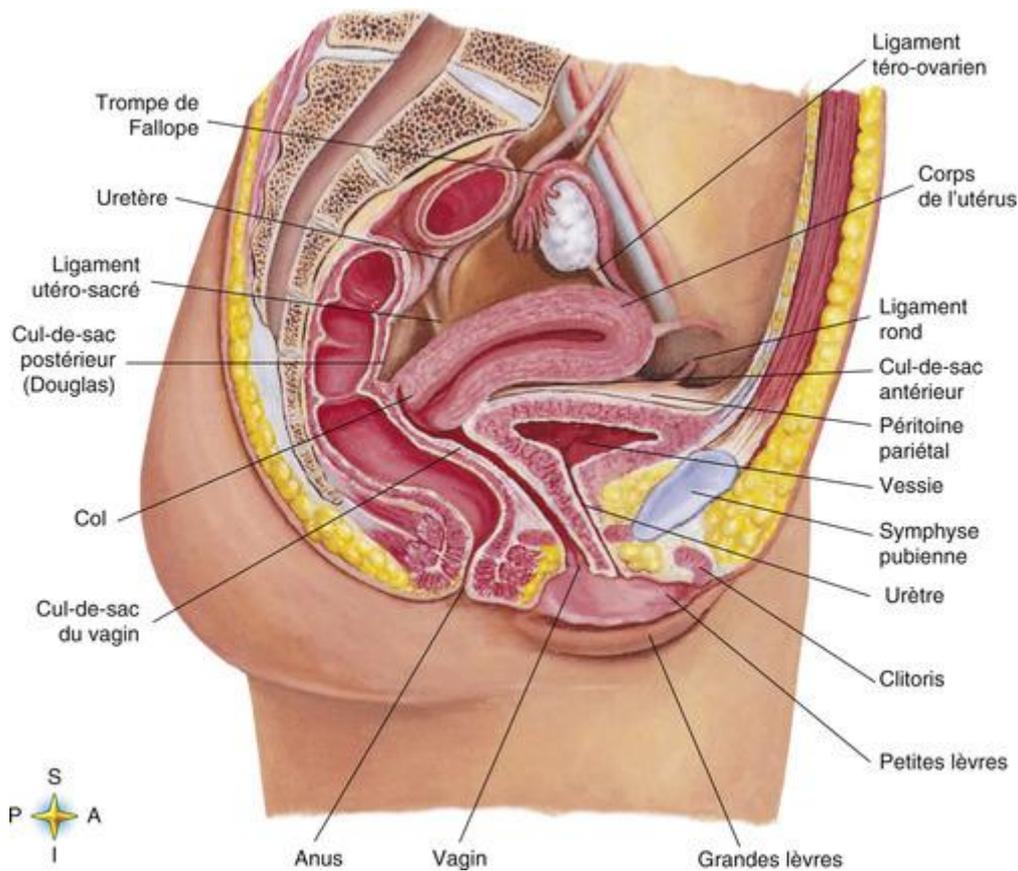


Figure 3 : Coupe sagittale de l'appareil génital féminin. <sup>3</sup>

## 1.2 Physiologie du cycle menstruel

Dans cette partie nous verrons les différentes fonctions qui régulent le cycle menstruel ; du cerveau en passant par les ovaires jusqu'à la production hormonale.

### 1.2.1 L'axe hypothalamo-hypophysaire : <sup>4</sup>

L'axe hypothalamo-hypophysaire (HH), aussi appelé axe neuroendocrinien, est par définition une structure nerveuse dont le rôle est de contrôler l'activité des glandes endocrines.

L'**hypothalamus** au niveau sanguin, libère le facteur **GnRH** qui va directement à l'**hypophyse** qui permet la libération d'hormones appelées **LH** et **FSH** qui vont agir au niveau des **glandes endocrines**. Les glandes endocrines concernées ici sont les ovaires qui libèrent par la suite la **progestérone** et les **œstrogènes** dans la circulation sanguine, lesquels nous détaillerons

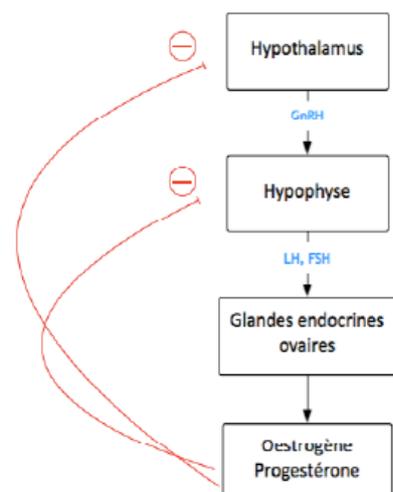


Figure 4 : Régulation de l'axe HH par rétrocontrôle.

leur rôle dans la prochaine partie.

L'axe HH est dépendant d'un **rétrocontrôle négatif ou positif** de lui-même grâce à l'hypothalamus et à l'hypophyse qui peuvent évaluer si le taux d'hormones est trop élevé ou trop bas et ainsi le réguler selon les besoins. Il est également un élément de diagnostic biologique qui permet d'évaluer le niveau de certaines hormones.

### 1.2.2 Maturation de l'ovaire :

La femme produit tous ses ovocytes avant la naissance, appelés **ovocytes primaires**, ils sont bloqués au stade primaire et ont déjà commencé leurs méioses. Ce stock d'ovocytes est celui qui servira pour toute la vie de la femme, en effet ces derniers ne seront plus produits au cours de la vie et ne feront que diminuer. A partir de la puberté, le développement des follicules débutera sur ordre de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'ovaire a différents stades de maturations, il contient des **follicules** qui sont nommés par étapes ; **primordial, primaires, secondaire, mûr ou De Graff** puis **corps jaune**.

On retrouve des cellules autour de l'ovocyte primaire qui secrètent des hormones comme les cellules de la **granulosa**, qui en se multipliant, vont produire de plus en plus d'hormones. Elles permettent de passer au stade de follicule secondaire, où on retrouvera à ce moment-là les cellules de la **thèque** qui produisent un autre type d'hormone.

Le cycle dure **28 jours** :

**J0-7** : On entre en **phase folliculaire** qui correspond aux follicules du stade primaire jusqu'au stade mûr. Il y a dégénération de l'endomètre qui correspond aux menstruations sous l'effet du taux bas en œstrogènes, qui exercent un rétrocontrôle **négatif** sur LH et FSH qui restent bas.

**J7-14** : Synthèse d'œstrogènes par les cellules de la granulosa et de la thèque, le fort taux d'œstrogène induit alors un rétrocontrôle **positif** sur LH et FSH.

**J14** : **Ovulation** déclenchée par le pic de LH, l'ovocyte est émis à l'extérieur du follicule de De Graaf.

**J14-28** : **Phase lutéale**, les cellules folliculaires constituent les cellules du corps jaune, elles produisent des œstrogènes et de la progestérone. La progestérone va induire un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. L'endomètre s'épaissit et se prépare à la nidation c'est-à-dire à recevoir un embryon.

**J-28** : S'il n'y a pas fécondation le corps jaune dégénère et la production d'hormones s'arrête.

### 1.2.3 La production d'œstrogènes et de progestérone

Les **œstrogènes** exercent leurs actions sur de nombreux tissus de l'organisme féminin en se liant à leur récepteurs spécifiques **ER $\alpha$**  et **Er $\beta$** , tels que ; la glande mammaire, le squelette, la peau, les muqueuses, le système cardiovasculaire (métabolisme du cholestérol), le cerveau, le système digestif et bien sûr au niveau des ovaires comme vu précédemment. Ces tissus sensibles aux

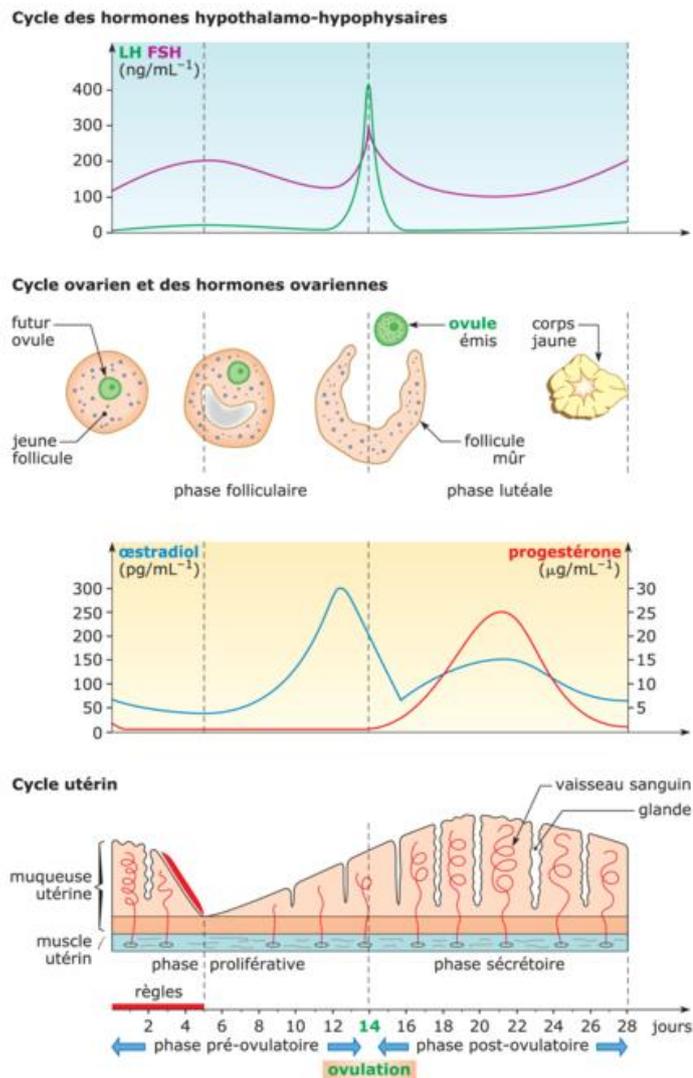


Figure 5 : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus.

œstrogènes subissent plusieurs modifications tout au long de leur vie.<sup>5</sup>

A savoir, la **progestérone** est une hormone stéroïde sexuelle essentielle à la reproduction féminine, elle constitue le cycle menstruel ainsi que l'établissement et le maintien de la grossesse. Une fois liée à son récepteur **PR**, elle permet à l'endomètre de passer du stade prolifératif au stade sécrétoire, facilitant la nidification du blastocyste. En effet, elle favorise la croissance utérine et supprime la contractilité du tissu musculaire de l'utérus (myomètre) en régulant l'action des œstrogènes.<sup>6</sup>

Les hormones d'œstrogènes et de progestérone sont produites à partir du **cholestérol** contenu par les glandes surrénales ;

Les **œstrogènes** sont obtenues à partir de la testostérone et de l'androstènedione grâce à l'aromatase, enzyme retrouvée dans les cellules de la granulosa constituant les ovaires.

La **progestérone**, elle, découle simplement d'une transformation de la prégnénolone par l'enzyme 3-béta-HSD et exerce son action en se liant à son récepteur PR.

L'œstrogène et la progestérone régulent deux hormones hypophysaires vues précédemment : LH et FSH, qui permettent de réguler le développement des follicules.

La **FSH** stimule la production d'œstrogènes par la granulosa en début de phase folliculaire.

La **LH** stimule la production de testostérone par les cellules de la thèque et leur transformation en œstrogènes dans la granulosa.

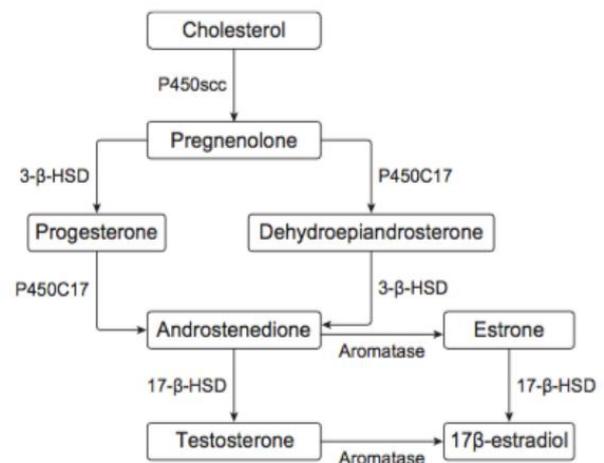


Figure 6 : Production des œstrogènes et de la progestérone à partir du cholestérol.

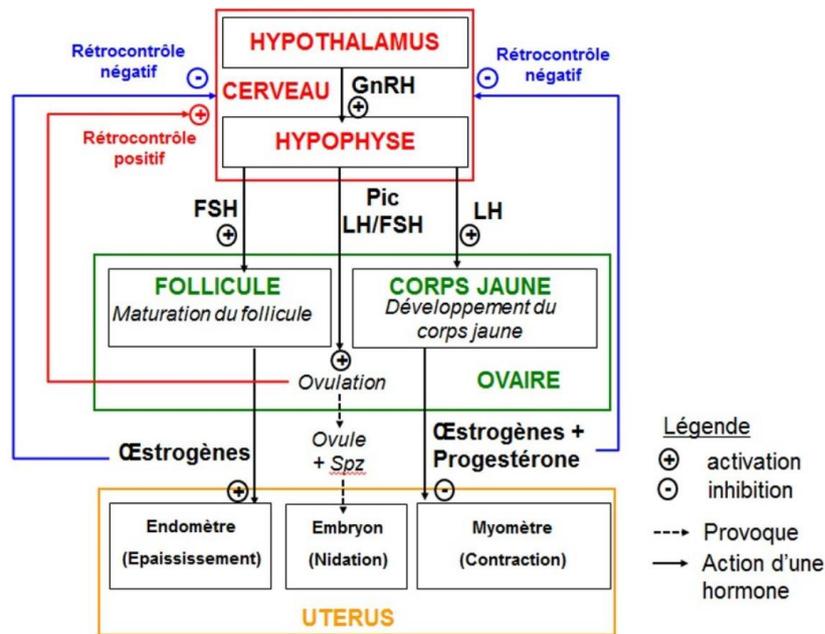


Figure 7 : Synthèse de la régulation hormonale du cycle menstruel.

### 1.3 Définition

L'endométriose est une maladie gynécologique, hormonodépendante, bénigne qui touche environ 10% des femmes en âge de procréer, dont environ 2,5 millions en France et 3% de la population mondiale.

Elle est caractérisée par la **présence anormale de tissu endométrial (glande et stroma) en dehors de la cavité utérine**. Cette anomalie engendre des lésions composées de cellules qui possèdent les mêmes caractéristiques que celles de la muqueuse utérine (l'endomètre) et se comportent comme elles sous l'influence des hormones ovariennes.<sup>7</sup>

On parle aujourd'hui, de **trois formes d'endométriose** qui sont définies par la HAS ; l'endométriose péritonéale (superficielle), sous péritonéale (pelvienne profonde) et l'endométriose ovarienne, nous verrons plus tard à quoi elles correspondent. (Cf.1.5.1)

On remarque ainsi une définition histologique de l'endométriose qui, par conséquent, tend majoritairement vers un syndrome plutôt qu'une maladie.

**Trois symptômes principaux** sont rapportés ; la dysménorrhée, la dyspareunie et les douleurs pelviennes chroniques.<sup>8</sup> Cependant, ces symptômes n'étant pas caractéristiques de l'endométriose, ils mènent rarement au diagnostic. Ce dernier émane plus souvent de **trois situations cliniques** telles que les algies pelviennes chroniques, l'infertilité (20 à 30% des cas) ou la découverte d'un kyste ovarien.<sup>9</sup> Certaines formes peuvent être tellement douloureuses qu'elles constituent un handicap quotidien, invisible.<sup>10</sup>

Malgré ses répercussions, l'endométriose reste mal connue et sa sensibilisation n'est pas aussi répandue qu'elle devrait l'être. Plusieurs raisons pourraient expliquer ce fait, dont ; le manque de sensibilisation dans les écoles, les symptômes non spécifiques, les diagnostics tardifs, le manque de recherche mais encore la banalisation des problèmes de santé de la femme.

Dans l'histoire, les plus anciens symptômes pouvant évoquer l'endométriose datent de l'Égypte antique, cependant la première description médicale de ce qui est maintenant connu sous le nom d'endométriose remonte au 19<sup>ème</sup> siècle en **1860** par le chirurgien *K.Von Rokitansky*. Ce dernier a identifié des lésions qu'il a classé comme des tumeurs de l'endomètre.<sup>11</sup>

Ce n'est que dans les années 1920 que le terme « endométriose » a été introduit par le *Dr John Sampson* et qui a également proposé la théorie de la menstruation rétrograde (*cf. 1.4.1*) pour expliquer comment l'endométriose pourrait se développer. Cette théorie, dont nous expliquerons le mécanisme dans une autre partie, est encore largement acceptée de nos jours, bien que de nombreuses recherches soient en cours pour mieux comprendre les causes de l'endométriose.<sup>12</sup>

200 ans après la première évocation de l'endométriose, ce n'est qu'en 2020 qu'elle fait son apparition dans le programme de médecine de second cycle. Après tant d'années elle semble enfin trouver sa place socialement et politiquement.<sup>13</sup>

De nos jours, différentes études sont toujours dédiées à la recherche des causes du développement de l'endométriose, parmi elles des pistes génétiques, immunologiques ou environnementales sont évoquées.

## **1.4 Histogénèse**

Afin de comprendre l'endométriose, son histogénèse est un élément principal, de nombreuses théories ont été développées à son sujet. Malgré des milliers de recherches, la formation tissulaire ainsi que les diverses localisations de cette affection sont toujours incertaines. Il est probable que l'endométriose ait pour origine plusieurs mécanismes qui diffèrent selon les femmes. Nous allons voir brièvement ces multiples théories et celles qui paraissent les plus plausibles.

### **1.4.1 Théorie du reflux menstruel**

Le transport par **reflux tubaire** est le mécanisme le plus probable d'endométriose pelvienne,

il est également appelé **théorie de l'implantation**, **théorie de Sampson** ou encore **menstruation rétrograde**. Cette théorie propose que les cellules de l'endomètre soient acheminées par les **trompes de Fallope** pendant les menstruations, puis qu'elles se fixent et prolifèrent sur des sites ectopiques dans la cavité pelvienne. Des études ont démontré dans les années 1950 la viabilité des cellules endométriales décollées et leurs capacités à s'implanter sur des sites ectopiques.<sup>14</sup>

Cependant, cette théorie peut être contestée par le fait que les menstruations rétrogrades se produisent physiologiquement chez la majorité des femmes.<sup>15</sup>

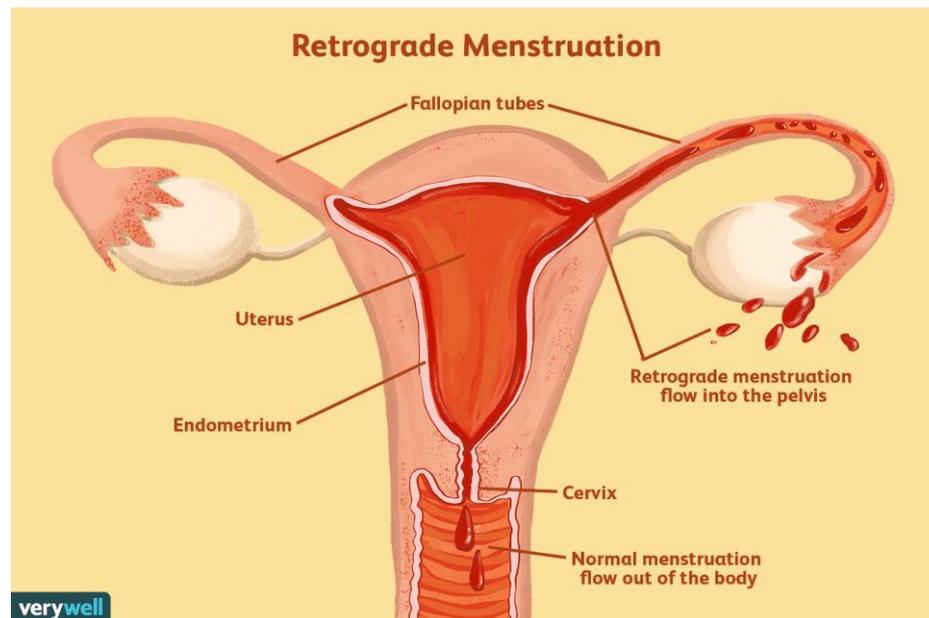


Figure 8 : Illustration des menstruations rétrogrades<sup>16</sup>

Plusieurs études récentes mettent en évidence l'importance des composants cellulaires du liquide menstruel dans le développement de l'endométriose. En effet, parmi ces éléments cellulaires, les **cellules souches mésenchymateuses (MSC)** provenant de l'endomètre (**eMSC**) et les cellules souches dérivées du sang menstruel (**MenSC**) ont pris de l'importance en étant potentiellement directement liées à la genèse, au développement et au maintien des lésions ectopiques.

A savoir, l'endomètre comprend deux régions avec des structures et des fonctions différentes : la région **fonctionnelle** aux deux tiers supérieurs de l'endomètre et la **basale** au tiers inférieur. À chaque cycle menstruel, et en l'absence de grossesse, la partie fonctionnelle est éliminée pendant la phase menstruelle puis elle est immédiatement reconstruite, tandis que la partie basale reste inchangée.

On retrouve dans ces deux régions trois types de cellules souches : les cellules souches **épithéliales**, **mésenchymateuses** et **endothéliales**.

Ainsi, les cellules souches auraient la capacité de se déplacer vers des sites ectopiques par les menstruations rétrogrades médiées par les trompes de Fallope ou par la circulation lympho-vasculaire. (Cf. 1.4.2) Par conséquent, les cellules souches mésenchymateuses de l'endomètre et dérivées du sang menstruel donneraient naissance aux différents types de composants cellulaires de l'implant endométriosique.

On observe alors des différences entre les cellules souches mésenchymateuses menstruelles des femmes atteintes d'endométrioses et celles des femmes en bonne santé. Les principales disparités concernent la morphologie, les marqueurs de surface et les niveaux d'expressions géniques.

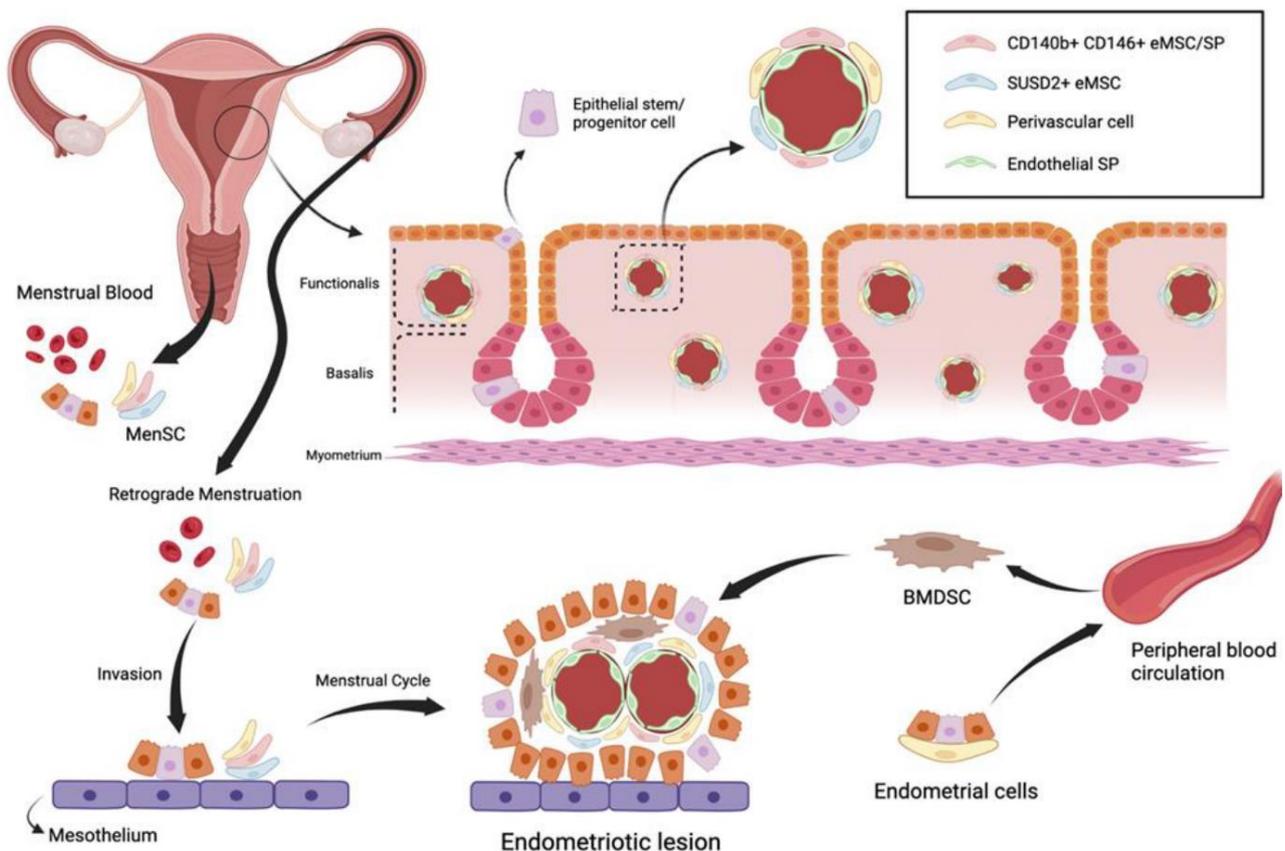


Figure 9 : Le rôle des cellules souches <sup>17</sup>

Selon la théorie des menstruations rétrogrades, le sang menstruel, contenant des cellules souches dérivées du sang menstruel (MenSC) et des cellules souches épithéliales, s'écoulent par les trompes de Fallope et pénètrent dans la cavité pelvienne, envahissant le mésothélium et générant des lésions endométriosiques. Les cellules endométriosiques sécrètent des cytokines qui recrutent des cellules souches dérivées de la moelle osseuse (BMDSC) et les incorporent dans les lésions. Les cellules endométriosiques pénètrent également dans la circulation sanguine, provoquant des implants distants.

#### 1.4.2 Théories de la transplantation <sup>18</sup>

De façon concomitante à la théorie de l'implantation, celle-ci suggère que les cellules de l'endomètre pourraient être transportées vers les ganglions pelviens par le système **lymphatique** ou par le système **vasculaire** vers des localisations plus éloignées et plus rares.

Dès les années 50, *Javert* dans une de ces études, a signalé la présence de cellules endométriales dans le système lymphatique et dans 6,5% des 153 cas de lymphadénectomie pelvienne.<sup>19</sup> De surcroît, l'endométriose ganglionnaire a une incidence de 29%.

Des métastases vasculaires ou lymphatiques pourraient alors être à l'origine des cas d'endométrioses diagnostiqués en dehors de la cavité péritonéale, par exemple au niveau thoracique.

20

#### 1.4.3 Théorie de la métaplasie cœlomique

Cette théorie avancée par *Iwanoff* et *Mayer* proposent que les cellules mésothéliales pluripotentes qui tapissent l'ovaire et le péritoine pelvien aient la capacité de se transformer en cellules endométriales. Ce mécanisme pourrait être déclenché par des facteurs génétiques ou environnementaux.<sup>21</sup> La partie la plus intéressante dans cette théorie serait qu'elle pourrait expliquer l'apparition de l'endométriose partout où l'on trouve du mésothélium et ainsi fournir une explication pour l'adénomyose profonde ou les localisations rares de l'endométriose comme le cerveau ou les poumons.<sup>22</sup>

#### 1.4.4 Théorie embryonnaire

A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle *Von Recklinghausen* et *Russell* évoquent une théorie basée sur « la prolifération de cellules embryonnaires résiduelles des voies génitales de l'embryon à un stade encore indifférencié sexuellement (ou encore appelé système de Muller) ». <sup>23</sup>

Ces restes mullériens lorsqu'ils sont stimulés, peuvent se différencier en endomètre fonctionnel. Cela pourrait expliquer les cas d'endométriose ou de carcinomes de l'endomètre rapportés chez les hommes qui étaient sous œstrogènes. Ainsi les œstrogènes pourraient stimuler les restes mullériens.<sup>24</sup>

Par la suite, des théories plus récentes ont émergé, elles se basent sur les mécanismes décrits dans les quatre précédentes hypothèses énumérées ;

#### **1.4.5 Théorie iatrogénique**

On relève également la possibilité d'une dissémination iatrogène, c'est-à-dire qu'il n'est pas rare qu'après une intervention gynécologique (par exemple césarienne ou curetage endo-utérin) des lésions endométriosiques soient retrouvées au niveau de la cicatrice.<sup>25</sup>

#### **1.4.6 Théorie immunitaire**

Une altération de la réponse immunitaire lors de menstruation rétrograde serait mise en cause, plus précisément une diminution de l'élimination des débris menstruels dans le liquide péritonéal. Ce déficit immunitaire pourrait favoriser la croissance et la persistance du tissu endométrial ectopique en le vascularisant et en le nourrissant avec des facteurs sécrétés tels que les cytokines.<sup>26,27</sup>

#### **1.4.7 Théorie de la dénervation-réinnervation**

Une étude récente de 2011, suppose que l'anomalie de la contractilité utérine et les menstruations rétrogrades seraient entraînées par des lésions des nerfs utérins (dénervation) et des ligaments utérosacrés lors des épisodes d'accouchements difficiles ou des efforts pendant la défécation. Alors, la dénervation ainsi que la réparation tissulaire y compris la réinnervation serait à l'origine de la symptomatologie clinique de l'endométriose.<sup>28</sup>

Pour conclure, « la variété des formes d'endométriose répondrait probablement à une variété de causes possibles, une combinaison des différentes théories, que ce soit celle du reflux, de la métaplasie ou de la théorie de cellules embryonnaires ». <sup>29</sup>

A savoir, il existe d'autres théories qui ne sont pas citées ici, ces dernières relevant de domaines plus empiriques.

### **1.5 Physiopathologie**

Tout comme une tumeur, l'implantation ectopique des cellules endométriales (CE) requièrent des interactions avec les cellules hôtes mais pour cela elles ont recours à plusieurs mécanismes pour pouvoir par la suite proliférer. Les cellules hôtes sont caractérisées par les cellules épithéliales du mésothélium et de l'ovaire, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les leucocytes et les macrophages. Ces dernières sont impliquées dans le processus d'adhésion, d'infiltration, de

prolifération et d'induction d'angiogenèse des cellules endométriales. Ainsi, nous allons développer le processus physiopathologique de l'endométriose dès son installation jusqu'à l'étape finale qu'est la réaction fibrinolytique en passant par la description de certains facteurs immunologiques. On remarquera que l'étude des acteurs cellulaires et moléculaires est importante car elle nous offre des réponses aux stratégies thérapeutiques possibles dans l'endométriose.<sup>30</sup>

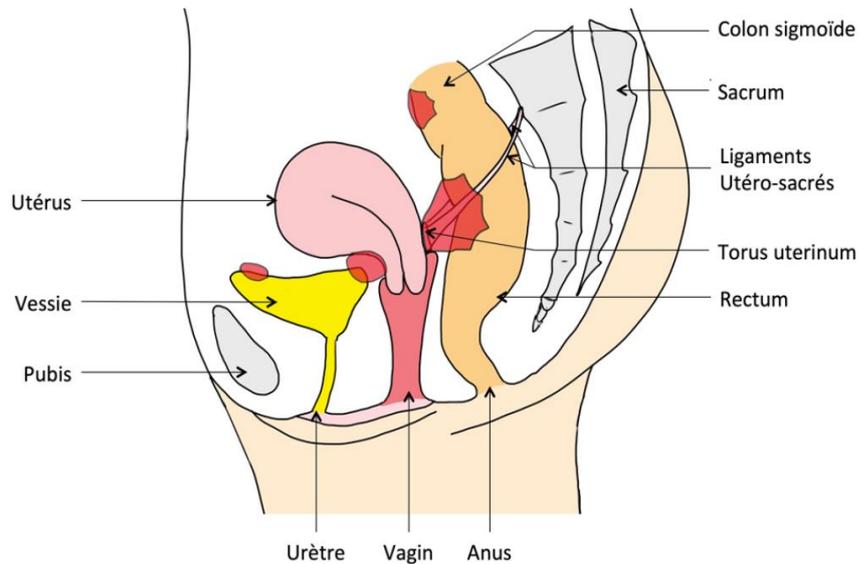


Figure 10 : Coupe de profil du petit bassin de la femme et localisations de l'endométriose (rouge)<sup>31</sup>

### 1.5.1 Les différents types d'endométrioses :<sup>32,33</sup>

Afin de mieux comprendre la pathogénèse de l'endométriose, il faut d'abord savoir en différencier les types. Pour rappel, on définit l'endométriose comme la présence de glandes endométriales et de stroma dans le péritoine pelvien mais aussi dans d'autre site extra-utérin.<sup>34</sup>

Selon les définitions issues des recommandations pour la pratique clinique de l'endométriose publiées par la HAS et le collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF) en 2017, trois zones principales sont touchées à des degrés variables ;

#### - Péritonéale (superficielle) :

Elle touche uniquement la membrane qui recouvre la cavité abdominale (péritoine), soit localement, soit dans tout l'espace de l'abdomen et du bassin. Ces implants d'endomètre ectopique de petites tailles peuvent avoir différents aspects selon leurs évolutions (*cf. 1.5.2.4*)

Elle peut provoquer des inflammations menstruelles et des adhérences génératrices de douleurs. L'évolution de ces lésions est aléatoire.

#### - **Sous-péritonéale (pelvienne profonde)**

L'endométriose profonde concerne 20 à 35% des patientes et représente une infiltration des lésions d'endométriose au-delà du péritoine « à une profondeur de plus de 5 mm des structures anatomiques ou des organes ». <sup>35</sup> Ces dernières conduisent à des formes sévères en infiltrant les organes qui les entourent par un mécanisme qui rappelle celui des tumeurs. L'endométriose profonde est considérée comme un nodule accompagné de fibrose. Les lésions peuvent s'atténuer dans le temps mais ne disparaîtront pas sans traitement.

Les **localisations** qu'elle concerne par ordre de fréquence croissant sont ; les **ligaments utérosacrés** qui entourent la membrane de Douglas (50%), les intestins, majoritairement le **colon sigmoïde** et le **rectum** (20%), le **cul-de-sac vaginal postérieur** (15%), la **vessie** (10%) et les **uretères** (3%). On peut retrouver également des formes **extra-péritonéales** pour le reste des intestins ou au niveau thoracique ou diaphragmatique, ces deux dernières étant plus rares. <sup>36,37</sup>

#### - **Ovarienne (endométriome) :**

L'endométriose ovarienne correspond à un kyste de l'ovaire qu'on appelle endométriome. Le kyste démarre son développement à la surface de l'ovaire puis s'invagine à l'intérieur de celui-ci. L'atteinte des deux ovaires est possible. Le kyste va être responsable de douleur et parfois même d'infertilité.

Outre, il existe une pathologie souvent associée à l'endométriose, appelée **adénomyose**, elle se distingue de l'endométriose car elle est interne à l'utérus. Elle se caractérise par « la présence anormale de tissu endométrial au sein de la paroi du muscle de l'utérus. » De surcroît, elle peut être caractérisée par des nodules fibromusculaires menant à des douleurs intenses. <sup>38</sup>

## **1.5.2 Installation des cellules endométriales**

### **1.5.2.1 Adhésion**

A savoir, la plupart des études *in vivo* se déroulent chez la souris, en effet le succès de la transplantation d'endomètre humain chez cette dernière est indéniable. La transplantation permet

alors de distinguer par quel mécanisme fonctionne l'adhésion entre les CE et le tissu hôte. Dans une étude menée par *M.Nisolle*, il a été observé des rôles d'adhérences et de proliférations majeurs pour les cellules **glandulaires, stromales** et **épithéliales**.<sup>39</sup> *Witz*, dans ses travaux a observé un envahissement total du mésothélium par les CE en 24h.<sup>40</sup>

D'après plusieurs études les acteurs comme les **cytokines IL-1, IL-6, IL-8** et les facteurs de croissances **TNF- $\alpha$**  et **TGF- $\beta$**  favoriseraient l'adhésion des CE au péritoine.<sup>41,42,43</sup>

La persistance des lésions d'endométriose sont en partie expliquées par une expression continue des récepteurs à la **fibronectine** au niveau des implants endométriosiques qu'on ne retrouve pas sur les glandes endométriales.<sup>44</sup>

#### 1.5.2.2 Infiltration

Tout d'abord les cellules épithéliales endométriales doivent se détacher des cellules voisines de l'endomètre dont elles sont liées par des molécules d'adhésions intercellulaires : les **cadhérines**. Il a été démontré par des travaux en 1997 et plus récemment par la revue *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* une perte d'expression de plus de 50% des récepteurs à la cadhérine au niveau des cellules épithéliales endométriosiques comparativement à celles des cellules épithéliales endométriales. Cette perte d'expression est identifiée également dans les cancers épithéliaux et est responsable d'un caractère invasif.<sup>45,46</sup>

#### 1.5.2.3 Prolifération

Les hormones d'œstrogènes et de progestérones jouent des rôles indispensables dans la croissance et la différenciation de l'endomètre.

Pour rappel les **œstrogènes** sont sécrétées directement par l'ovaire au début de la phase folliculaire chez une femme ovulatoire ou soit par des sites extra-ovariens comme le tissu adipeux et la peau chez une femme en postménopause. Elles exercent leur action en se liant à leurs récepteurs spécifiques ER $\alpha$  et ER $\beta$ . (*cf. 1.2.2*) Les lésions endométriosiques étant composées de cellules qui possèdent les mêmes caractéristiques que celles de la muqueuse utérine, la présence de ces récepteurs est évidente et permet d'évoquer leurs rôles essentiels dans le développement et la croissance de l'endométriose.

On remarque premièrement leur importance dans une étude de 1986 où il est observé chez les femmes ayant une diminution de la production d'œstrogènes endogènes une incidence moindre d'endométriose. Cette baisse est due, entre autres, à un exercice physique intense et au tabagisme.<sup>47</sup>

Dans une seconde étude dévoilée dans la revue *Journal of Reproductive Immunology* les chercheurs se basent sur des cultures de cellules stromales dérivées de l'endométriose ainsi que des cellules d'endomètre pour témoin.<sup>48</sup>

Une **surexpression de l'aromatase** est découverte, induisant alors une production locale d'**œstrogène (E2)** au niveau de l'implant endométriosique, que la femme soit ovulatoire ou non.

Pour rappel, l'**androstenedione (A)** synthétisée par les glandes surrénales ou les ovaires, se transforme en **estrone (E1)** qui est à son tour réduit en **estradiol (E2)** dans l'endomètre sain et malade. Par la suite dans l'endomètre sain il y aura une prolifération cyclique d'E1. Cependant, l'E2 et les **cytokines** sont augmentées dans l'endométriose et induisent l'activation de la **cyclo-oxygénase-2 (COX2)**, qui augmente à son tour la concentration de **prostaglandine E2 (PGE2)** (Cf. figure 10). Après avoir testé plusieurs facteurs de croissances et cytokines, la PGE2 semble être le plus puissant stimulateur connu de l'aromatase sur les cellules stromales endométriosiques. Il en résulte une production locale d'œstrogènes, qui induit la formation de PGE2 et établit un cycle de **rétroaction positive** qui explique la **surexpression** d'aromatase dans l'endométriose.

Ainsi, il est supposé « que lorsqu'un endomètre défectueux avec de faibles niveaux d'expression de l'aromatase atteint le péritoine pelvien par menstruation rétrograde, il provoque une **réaction inflammatoire** qui augmente de façon exponentielle l'activité locale de l'aromatase, et par conséquent augmente la formation d'œstrogènes, induite directement ou indirectement par les hormones de croissance. »<sup>49</sup>

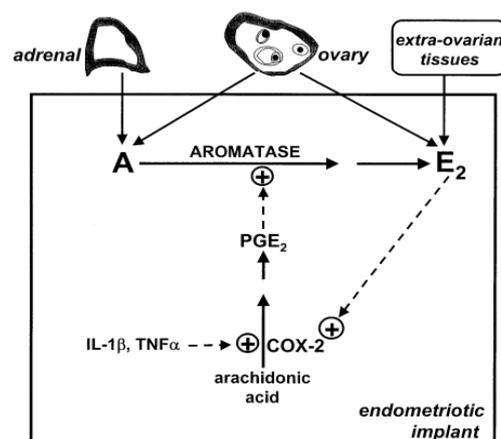


Figure 11 : Rétroaction positive de la surexpression d'aromatase par un implant endométriosique.

Dans ce même journal une autre anomalie de l'endométriose est explorée ; à savoir l'expression déficiente de l'enzyme **17β-hydroxystéroïde déshydrogénase (17β-HSD) de type 2** ayant pour conséquence une altération de l'inactivation de l'**estradiol (E2)** en **estrone (E1)**. Cette enzyme étant activée par la progestérone elle lui confère une de ses propriétés anti-œstrogéniques qui

semble alors avoir un défaut dans l'endométriase. (Cf. figure 12) <sup>50</sup>

Différentes études viendraient compléter la précédente en évoquant une **anomalie génétique de la progestérone**. (Cf. figure 13) La résistance partielle aux actions de la progestérone dans le tissu endométriosique serait expliquée par l'observation d'une faible expression de **récepteurs à la progestérone (PR) A** et une absence de **PR-B**. En effet, un polymorphisme du gène PR a été décrit comme étant plus fréquent chez les patientes atteintes d'endométriase. <sup>51,52,53</sup>

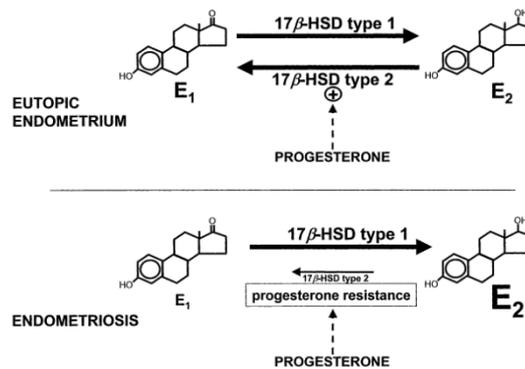


Figure 12: Défaut d'inactivation de E2 dans l'endométriase. <sup>54</sup>

Ainsi contrairement à l'endomètre normal où la prolifération tissulaire d'E2 et son apoptose sont cycliques, le stroma endométriosique, subit une accumulation d'E2 par la surexpression d'aromatase et par le polymorphisme des récepteurs à la progestérone.

Pour conclure il y aurait alors une **surexposition constante à l'œstrogène** pendant le cycle menstruel probablement dû à une **baisse d'expression des récepteurs à la progestérone**. Il y aurait par conséquent une perturbation de la régulation cyclique physiologique de la prolifération tissulaire d'E2 ainsi qu'une résistance à l'apoptose des cellules de la couche épithéliale situées au niveau des lésions. <sup>55</sup>

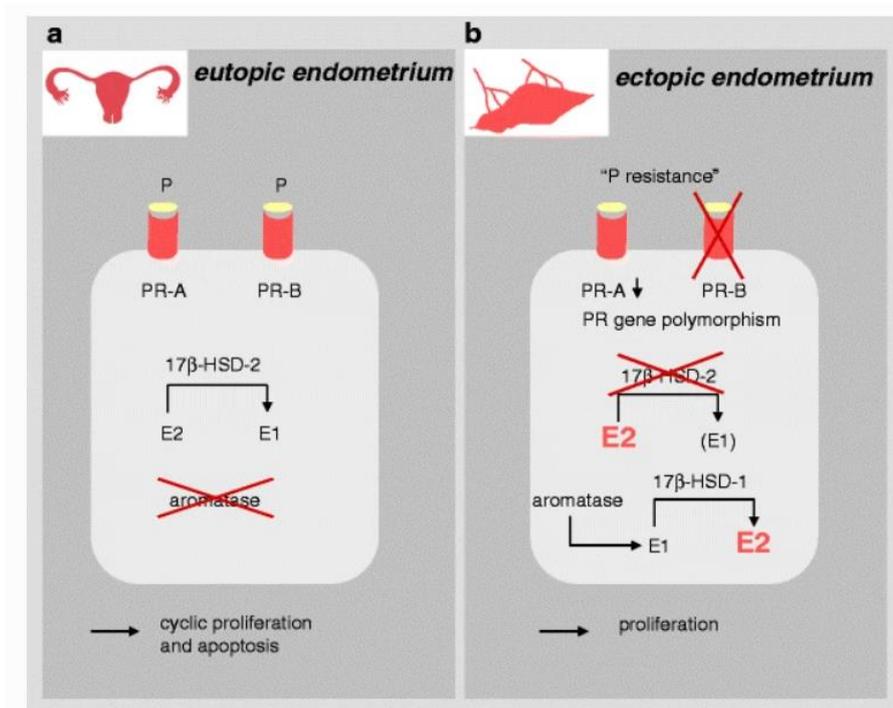


Figure 13 : Résistance à la progestérone et accumulation d'estradiol dans l'endométriose. <sup>56</sup>

#### 1.5.2.4 Angiogenèse

Par définition l'angiogenèse constitue la mise en place d'une nouvelle circulation sanguine et est essentielle au maintien des cellules endométriosiques.

En 1993, l'*American Society for Reproductive Medicine* établit une classification de l'endométriose péritonéale suivant la **couleur** des lésions (rouges, noires, blanches) qui correspondraient au niveau de vascularisation stromale. Ainsi, des lésions les plus récentes aux plus anciennes ; les rouges (a) sont richement vascularisées et inflammatoires, les noires (c) ou brunâtres (b) doivent leur couleur au vieillissement du sang et les blanches (d) à leur réaction fibrinolytique. Cette classification a été confirmée par la mise en évidence d'une angiogenèse différente selon le type de lésion péritonéale.<sup>57</sup>

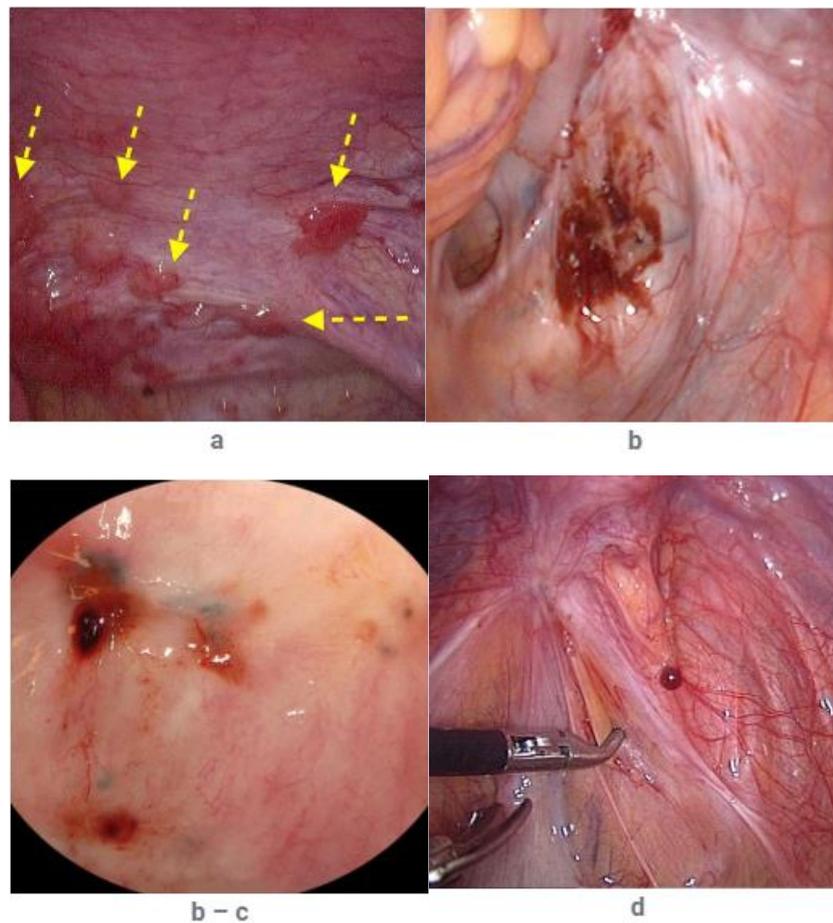


Figure 14 : Aspects des lésions superficielles péritonéales <sup>58</sup>

Il est retrouvé dans le tissu endométriosique à forte activité proliférative une augmentation de la densité des micro-vaisseaux. En outre, le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose contient un niveau élevé de facteur de croissance endothélial vasculaire (**VEGF**).<sup>59</sup> Ce dernier provoque une augmentation de la **perméabilité** vasculaire et induit une attraction des **macrophages**, il est alors directement corrélé au degré de **développement des lésions**.<sup>60</sup>

Enfin les métalloprotéinases matricielles (**MMPs**), enzymes retrouvées initialement dans l'endomètre et ayant pour action le remodelage de la matrice lors du cycle menstruel, peuvent jouer un rôle dans **l'invasion** des cellules endométriosiques. Des études ont rapporté une forte expression de **MMP-2** dans l'endomètre des femmes atteintes d'endométriose et dans les tissus d'endométriose péritonéale ainsi qu'une diminution de leur inhibiteur (**TIMP-2**).<sup>61</sup> Il y aurait une corrélation entre la surexpression de MMPs et la sous expressions de TIMPs avec la **vascularisation** des lésions.<sup>62</sup>

De surcroît, les MMPs joueraient un rôle dans l'angiogenèse car elles permettent, en autres, la migration des cellules endothéliales à travers la matrice extracellulaire.

### 1.5.2.5 Fibrose

La fibrose est le stade final de la lésion endométriosique péritonéale, elle correspond à une cicatrisation, une guérison mais peut aussi être l'origine de **noyau fibreux douloureux** qui emprisonne la lésion du reste de l'organisme. Cette dernière a lieu par une inflammation médiée par des cytokines et par une sécrétion de macrophages qui vont par la suite stimuler la prolifération de **myofibroblastes**.<sup>63</sup> Cette lésion est peu dépendante du taux hormonal car l'aménorrhée et en autres la ménopause, n'influencent pas la taille des nodules, elles permettent simplement une stabilisation des lésions. Ce qui explique que ce noyau fibreux peut continuer à être symptomatique malgré l'aménorrhée définitive et être le siège de douleurs neuropathiques.<sup>64</sup>

### 1.5.3 Immunologie :

Bien d'autres mécanismes pathologiques pourraient expliquer le développement de l'endométriose. Par exemple, des études sont menées sur l'aspect immunologique. Elles s'intéressent principalement aux phénomènes d'accroissements des taux de **macrophages** et de **mastocytes** de la réponse immunitaire innée et des taux de **lymphocytes B** et **T** de la réponse immunitaire adaptative. Par un manque de recherches approfondies on ne peut confirmer les mécanismes qui en sont la cause.

Cependant les travaux menés au sujet des **cellules tueuses naturelles (CNK)** sont assez claires. A savoir, ces dernières ont pour rôles de lyser les cellules infectées et tumorales mais aussi de sécréter des cytokines. On remarque une diminution de la **cytotoxicité** des CNK du liquide péritonéal et du sang périphérique des patientes atteintes d'endométriose. La **gravité** de la maladie s'est avérée être proportionnelle à la **baisse d'activité des CNK**.

La première hypothèse expliquant cette diminution pourrait être une inhibition des CNK par les facteurs **TFG Bêta** et par la **PGE2**, qui comme nous l'avons vu précédemment sont des facteurs fortement augmentés dans l'endométriose.

La seconde serait en lien avec l'augmentation des récepteurs inhibiteurs des CNK (**KIR**) parallèlement à la diminution de leurs récepteurs naturels de cytotoxicité (**NCR**).<sup>65</sup>

Parallèlement à ces études, on remarque au niveau des **cellules souches mésenchymateuses** des patientes atteintes d'endométriose un **taux d'apoptose diminué** par rapport à celui des femmes sans endométriose. Ce taux d'apoptose est défini par le rapport **BAX/BcL-2**, un facteur déterminant la capacité des cellules à stimuler l'apoptose. En effet, les protéines de la famille BcL-2 sont les principales actrices de la régulation de la voie apoptotique mitochondriale.<sup>66</sup>

Par conséquent, la diminution du taux de CNK, l'activité de ses récepteurs ainsi que la diminution du rapport BAX/BcL-2 chez les patientes atteintes d'endométriose pourraient dicter la compétence des femmes à éliminer les cellules endométriosiques de la cavité péritonéale et des régions ectopiques.<sup>67</sup>

#### 1.5.4 Génétique

Depuis plusieurs années l'implication de **microARN (miARN)** dans le développement de la maladie est massivement étudiée. En février 2022 grâce à une étude publiée dans le *Journal of Clinical Medicine*, l'implication de ces miARN dans l'endométriose est confirmée. Les technologies utilisées sont l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique pour analyser le génome des miARN humain.

Ces miARN jouent un rôle de régulateurs dans la cellule, 60% d'entre eux régulent les gènes. « Ils jouent un rôle important dans les voies biologiques essentielles, pour faire proliférer des cellules, pour induire le processus d'inflammation ou encore assurer la survie des cellules. Ils sont sécrétés dans le milieu extracellulaire et sont circulants, on les retrouve donc dans la plupart des fluides biologiques comme le sang, l'urine ou encore la salive. »<sup>68</sup>

L'étude est basée sur le plasma recueilli auprès de femmes diagnostiquées ou fortement suspectées d'avoir une endométriose. Parmi les **86 miARN** composant ce plasma, 40,7% sont spécifiques à l'endométriose, les autres ont déjà été décrits dans des pathologies bénignes et malignes (davantage dans les cancers) et au niveau de la régulation des voies **PI3K/Akt** qui sont impliquées dans la cancérogénèse et **MAP Kinase** impliquées en outre dans les mélanomes et qui contrôlent « la régulation de la croissance, la différenciation cellulaire mais aussi la transformation tumorale ». <sup>69</sup> Un seul miARN avait déjà été diagnostiqué chez les patientes atteintes d'endométriose.<sup>70,71</sup>

Les études réalisées au sujet des miARN ont un très grand impact dans la compréhension et le diagnostic de l'endométriose et permettent d'analyser d'un œil nouveau cette pathologie.

Pour conclure, la pathogenèse de l'endométriose n'a toujours pas été établie d'où les difficultés à la comprendre et à la traiter. Nous connaissons les principaux mécanismes d'installations des cellules endométriosiques mais leurs implantations aux travers des divers tissus et organes ainsi que la survie de ces dernières sont complexes et multiples.

## 1.6 Symptômes

La gravité des symptômes n'est pas liée au stade de la maladie, à savoir ; « certaines femmes qui ont une endométriose sévère sont asymptomatiques ; alors que d'autres qui présentent des formes minimales ont des douleurs invalidantes ». <sup>72</sup> Pour rappel, les principaux symptômes sont les **dysménorrhées**, la **dyspareunie** et l'**infertilité** dont nous allons développer les détails dans cet axe. Nous verrons également que l'endométriose peut affecter différents organes et que les symptômes ne sont pas seulement physiques.

### 1.6.1 Physiopathologie :

On sait que les lésions endométriosiques génèrent une inflammation par la production de **cytokines pro-inflammatoires** et de mauvaises **prostaglandines (PGE2)** qui vont être, elles-mêmes, le résultat de douleurs par l'activation des nocicepteurs péritonéaux et par l'induction de contractions utérines. <sup>73,74</sup>

Dans la population générale, les douleurs liées aux dysménorrhées et à la dyspareunie sont assez fréquentes, alors que l'origine des douleurs n'est vraisemblablement pas toujours liée à l'endométriose. On suppose que la relation entre la douleur et l'endométriose dépend du type de lésion. Des études cas-témoin montrent que la dysménorrhée est plus fréquente et sévère chez les patientes qui ont une endométriose, que la lésion soit minime ou infiltrante. <sup>75</sup>

Principalement, **trois gènes** sont surexprimés dans l'endomètre ectopique et pourraient être liés aux mécanismes de douleurs causées par les lésions infiltrantes. Les gènes responsables régulent les entités suivantes :

- Récepteur B de la tyrosine kinase (**TrKB**), dont sa surexpression serait observée dans l'infiltration nerveuse des lésions.
- Récepteur mu des opioïdes (**MOR**), physiologiquement activé pendant une inflammation pour atténuer la douleur dans les cellules épithéliales.
- Transporteur de la sérotonine (**5HTT**), surexprimé dans les cellules stromales du tissu endométriosique, pourrait être lié à l'apparition d'hyperalgie. <sup>76</sup>

### 1.6.2 Syndromes algiques :

Les syndromes algiques peuvent avoir lieu au niveau pelvien, abdominal ou lombaire, leur intensité dépend de la **localisation** de l'organe touché, de l'**innervation** de la lésion et de l'importance

de la **réaction inflammatoire**. Le plus souvent lorsque les douleurs ne sont pas chroniques, elles sont dictées par un caractère cyclique avec une accentuation de la douleur en période péri-menstruelle. Ces symptômes peuvent apparaître dès les premières règles.

### 1.6.2.1 Echelle de la douleur<sup>77</sup>

Afin de définir l'intensité de la douleur ressentie par les symptômes qui vont être évoqués par les patients, il existe une échelle d'auto-évaluation universelle allant d'un score de 0 à 10 appelée **Echelle Visuelle Analogique (EVA)**. Elle est présentée au patient sous forme de réglette horizontale de 10 cm avec un curseur permettant au patient d'indiquer l'intensité de sa douleur avec à gauche le score 0 et à droite le score 10.

La correspondance entre le niveau d'EVA et l'intensité de la douleur est la suivante :

(À partir d'un score de 3/10 on estime nécessaire une thérapeutique antalgique)

- De **0 à 3** : douleur **faible**
- De **3 à 5** : douleur **modérée**
- De **5 à 7** : douleur **intense**
- **> 7** : douleur **très intense**

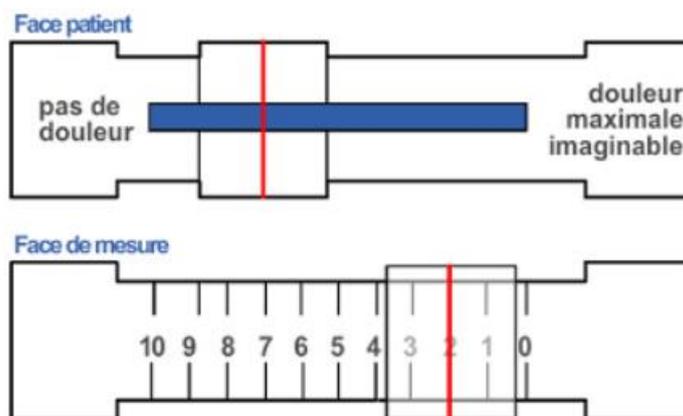


Figure 15 : Echelle visuelle analogique (EVA)

### 1.6.2.2 Dysménorrhée

La dysménorrhée étant classée parfois à tort comme un signe gynécologique normal, elle explique le retard de diagnostic de cette maladie. Elle correspond à des douleurs pelviennes cycliques, survenant en amont ou pendant les règles. Leur particularité dans l'endométriose est qu'elles sont définies par une intensité évaluée sur l'EVA à 7 ou plus, par une cause d'absentéisme fréquent et par

une résistance de la douleur aux antalgiques de palier 1.

Les agents responsables de la dysménorrhée sont les **prostaglandines**, elles provoquent une **hypercontractilité** du myomètre et une **diminution de la vascularisation** de l'utérus. La synthèse de ces dernières va être favorisée par l'action des **œstrogènes**, qui dans l'endométriose sont surexprimées et vont alors logiquement surexprimer ces prostaglandines d'où les douleurs intenses médiées.<sup>78</sup> De plus, nous savons que les lésions endométriosiques se comportent comme l'endomètre, elles sont alors sous contrôles du cycle ovarien, c'est-à-dire, qu'au moment des menstruations les lésions saignent et sont responsables d'**inflammation** et de **douleur**, elles-mêmes médiées par les **cytokines inflammatoires**. Le cycle étant perturbé dans l'endométriose, les douleurs peuvent survenir de manière **aléatoire**.

**D'autres signes** peuvent accompagner ces douleurs pendant les règles, ils peuvent prendre la forme de coliques, de nausées, de vomissements, de migraines et peuvent être également le siège d'une hypertonie vagale pour les dysménorrhées les plus intenses.

#### 1.6.2.3 Dyspareunie

La dyspareunie désigne des douleurs ressenties pendant et après les rapports sexuels. Elle est spécifique à l'endométriose lorsqu'elle émane d'un traumatisme direct du fond du vagin suite au contact de la verge de l'homme appuyant sur les lésions. Ces lésions sont le plus souvent infiltrantes et ligamentaires, et sont situées au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur et déclenchent une douleur intense.<sup>79,80</sup>

L'intensité de ces deux symptômes sont dictés par un caractère cyclique avec une accentuation de la douleur en période péri-menstruelle. Ces symptômes peuvent, cependant, être chroniques dans les cas les plus sévères.

#### 1.6.2.4 Neuropathiques

En plus de leur caractère nociceptif, la douleur dans l'endométriose peut également être le siège de lésion du système nerveux. En effet « le phénomène douloureux initial active des terminaisons nerveuses afférentes ce qui induit une inflammation neurogène. Il y a donc un bombardement d'influx de douleur et donc une transmission exagérée des messages douloureux au cerveau qui entraîne une diminution du seuil de la douleur. »<sup>81</sup>

D'autres signes moins spécifiques tels que les lombalgies ou les douleurs sciatiques sont

également à prendre en compte.

Par exemple, lors de la conférence *Endomarch 2023* j'ai pu entendre le témoignage de plusieurs femmes, dont l'une d'entre elles a subi une ablation des organes reproducteurs dont l'hypersensibilisation pelvienne se fait encore ressentir causant de forte douleur. Cette dernière est causée par les cicatrices fibrinolytiques restantes qui impactent le système nerveux. <sup>82</sup> (Cf. 1.5.2.5)

#### 1.6.2.5 Autres localisations

Nous avons vu précédemment différentes localisations possibles de l'endométriose, ainsi des symptômes typiques sont mis en avant. Par exemple, pour des lésions infiltrantes **digestives** on peut retrouver des douleurs abdominales, des rectorragies cycliques, des alternances diarrhées/constipation, des nausées ou des vomissements. En ce qui concerne les lésions infiltrantes **urinaires** situées au niveau de la vessie ou de l'uretère, les symptômes vont plutôt être des douleurs mictionnelles, des hématuries ou des troubles fonctionnels urinaires. <sup>83,84</sup>

#### 1.6.3 **Hémorragies**

Les hémorragies font partie des symptômes de l'endométriose et sont représentées par des règles abondantes, avec la présence de caillots et qui durent **au-delà de sept jours**.

Elles sont davantage présentes dans l'adénomyose caractérisée par des métrorragies qui correspondent à un saignement en dehors de la période des règles.

Néanmoins, ces symptômes ne sont pas spécifiques de l'endométriose et peuvent survenir chez toute femme menstruée. <sup>85</sup>

#### 1.6.4 **Infertilité**

La part de l'endométriose est difficile à évaluer dans l'infertilité, cependant en cas d'endométriose avérée, les taux de fécondité par cycle sont diminués ; entre 2 à 10% contre 25 à 30% pour une femme non atteinte. <sup>86</sup> On note que « dans l'**endométriose sévère** avec anomalie anatomique du pelvis, le taux d'infertilité est élevé, probablement parce que le **trouble anatomique** et l'**inflammation** perturbent les mécanismes de capture de l'ovocyte, la fertilisation de l'ovocyte et le transport tubaire. » Les troubles anatomiques correspondant aux femmes présentant des

endométriomes ou une adénomyose utérine.<sup>87,88</sup>

Cependant, l'infertilité existe également chez les patientes présentant une **endométriose minime** sans aucune distorsion pelvienne. Certains mécanismes pourraient l'expliquer, comme :

- Une **folliculogénèse altérée** (anomalie de la phase lutéale)
- Un **endomètre non réceptif** lié, entre autres, à la résistance à la progestérone
- Une **toxicité** sur la fonction des spermatozoïdes et des ovocytes induite par les macrophages péritonéaux retrouvés en quantité élevée dans l'endométriose.<sup>89,90,91</sup>

Enfin, la **dyspareunie** limitant la fréquence des rapports sexuels peut, elle aussi, contribuer à une diminution des chances de grossesse.<sup>92</sup>

Néanmoins il est important de préciser que l'infertilité ne concerne pas toutes les femmes atteintes d'endométriose et que les différents mécanismes vus précédemment ne se manifestent que très rarement en associations.

### 1.6.5 Impacts psychologiques

Tous ces symptômes cliniques vont évidemment interférer avec la **qualité de vie** des patientes. En commençant par les douleurs intenses ressenties quotidiennement et en passant par les difficultés de diagnostic et ainsi une sensation d'incompréhension. Ainsi, différents **symptômes** peuvent apparaître, par exemple : un manque de dynamisme et de confiance en soi, une morosité, une fatigue chronique, des fluctuations d'humeur, une anxiété, une dépression...

En outre, les hormones jouent physiologiquement un rôle important dans la régulation de l'humeur. L'équilibre hormonal étant rompu dans l'endométriose, les symptômes peuvent se voir accentués pour certains.

Ainsi on dénote souvent chez les femmes atteintes d'endométriose une affection sur leur vie sociale, leur sexualité et leur bien-être psychologique.<sup>93,94</sup>

Ces répercussions sont prises en compte lors du diagnostic et du traitement et sont démontrées dans plusieurs études. Par exemple *Canis* compare deux groupes de femme de 25 à 34 ans, dont un groupe de femmes atteintes d'endométriose sévère et minime et un groupe témoin, on observe que l'endométriose constitue le plus souvent un traumatisme important pour les femmes symptomatiques.

Enfin, après avoir analysé une majorité des symptômes physiques et psychiques de l'endométriose, il faut tout de même prendre en compte que les symptômes diminuent ou disparaissent souvent pendant une grossesse. De plus, à la ménopause l'endométriose tend à devenir inactive grâce à la diminution des hormones d'œstrogènes et de progestérone.<sup>96</sup> Le polymorphisme des symptômes étudiés prouve qu' « il n'existe pas une mais des endométrioses ».<sup>97</sup>

## **1.7 Facteurs de risques**

### **1.7.1 Génétique :**

De nombreuses études soutiennent la contribution des facteurs génétiques par un mécanisme de mutations et d'altérations des voies de signalisations. L'endométriose étant une pathologie multifactorielle, de nombreux gènes sont impliqués et complexifient les études portant à ce sujet.<sup>98</sup>

Selon *P.Von Theobald*, s'il n'y a pas d'endométriose familiale la femme a une chance sur dix de la contracter, alors que si la mère ou la sœur de la patiente sont symptomatiques, elle a trois fois plus de chance de l'être également. En effet, l'augmentation de l'incidence chez les apparentées au premier degré des femmes qui souffrent d'endométriose et également chez les jumeaux suggère que l'hérédité joue un rôle.<sup>99,100</sup>

### **1.7.2 Alimentaires :**

Un lien entre l'augmentation du taux de **prostaglandine** et les apports alimentaires excessifs en **viande rouge**, en **acides gras trans et saturés** a été établi. En effet « après la chute de la progestéronémie précédant les règles, ces acides gras, en particulier l'acide arachidonique, sont libérés, entraînant la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes pro-inflammatoires ».<sup>101</sup>

D'autre part, un facteur protecteur est mis en évidence dans une étude récente concernant les produits laitiers qui sont associés à une diminution du risque d'endométriose de 10%, ce qui entre en contradiction avec l'idée générale de limiter l'alimentation inflammatoire.<sup>102</sup>

Cependant une alimentation dite inflammatoire est tout de même facteur d'augmentation de symptômes de l'endométriose et nourricière des lésions endométriales. De manière générale, les produits trop sucrés, trop gras, trop salés, l'alcool et les produits industriels transformés sont les plus à craindre.

En effet, le *Dr P. Von Theobald* explique que l'inflammation se nourrit de **sucre**. Par exemple, selon lui le taux de diabète élevé sur l'île de La Réunion serait en partie la cause du taux élevé d'endométriose sur l'île. <sup>103</sup>

### 1.7.3 Environnementaux :

Des travaux datant de 2002 ont montré que l'exposition au 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo- *p*-dioxine (**TCDD**), une dioxine cancérigène retrouvée dans notre alimentation et dans la cigarette, est associée à une augmentation dose-dépendante de l'**incidence** et de la **sévérité** de l'endométriose chez le singe rhésus. Cette dioxine favoriserait le développement de la maladie en stimulant la production immunitaire de **cytokine pro-inflammatoire**.<sup>104</sup>

En outre, les emballages plastiques induisent également des perturbations endocriniennes qui vont interagir avec les hormones physiologiques.<sup>105</sup>

### 1.7.4 Tabac :

Le sujet du tabac est assez controversé, certaines études n'établissent aucun lien avec l'endométriose ou bien le décrivent comme un facteur de risque tandis que d'autres trouvent une diminution du risque d'endométriose par le mécanisme **anti-oestrogénique** du tabac. Des études sont également en cours au sujet des risques du tabagisme *in utero* et périnatale.<sup>106</sup>

### 1.7.5 Physiologiques :

- **IMC faible** à l'âge adulte et faible poids à la naissance.<sup>107</sup>
- **Cycles menstruels** : L'apparition de menstruations précoces, un flux menstruel long (> 8 jours) et abondant et un cycle menstruel raccourci (< 27 jours) sont des facteurs de risque définissant la sévérité des dysménorrhées.<sup>108</sup>
- **Nulliparité** : On note une amélioration des dysménorrhées après la grossesse, prédominant davantage après le premier accouchement. Cette amélioration dépend également de la durée de la gestation et du mode d'accouchement, ce dernier semble avoir plus de bénéfice s'il est spontané.<sup>109</sup>

### 1.7.6 Violences :

Les expériences de violences semblent jouer un rôle important dans la survenue de symptômes, et principalement de dysménorrhées sévères.

Les violences concernées sont : **psychologique, physique, sexuelle et conjugale**. Les résultats de différentes études prouvent un impact significatif sur l'**évolution** et la **gravité** de l'endométriose.<sup>110</sup>

Une étude menée en 2023, compare des femmes porteuses d'endométriose ayant subi des violences et d'autres n'ayant pas subi de violence. On remarque des douleurs plus intenses et une utilisation d'analgésiques beaucoup plus élevée chez les femmes ayant subi des violences.<sup>111</sup>

En outre, les expériences de violence dans l'enfance ou l'adolescence augmentent le risque d'endométriose et pourraient être associées à sa chronicité.<sup>112</sup>

Enfin, il faudrait inclure dans le diagnostic de l'endométriose un dépistage systématique qui proposerait une approche au sujet des possibles violences subies.

### 1.7.7 Stress oxydatif :

Par définition le stress oxydatif est une production permanente par notre organisme de substances toxiques pour nos cellules. Ces substances sont les radicaux libres, notre corps s'en débarrasse par un système de détoxification qui parfois n'est pas suffisant, créant alors un stress oxydatif.

Il a été découvert chez les femmes souffrant d'endométriose profonde un stress oxydatif majeur au niveau du **péritoine** qui serait à l'origine de la **prolifération** des cellules endométriales. Ainsi, la possibilité d'un traitement interagissant avec **les voies du stress oxydatif** ainsi qu'une adaptation alimentaire permettrait de freiner la prolifération de l'endométriose.<sup>113</sup>

En conclusion, l'endométriose peut se manifester par plusieurs facteurs notamment ; environnementaux, génétique, alimentaire, physiologique ou encore sociaux. Ces derniers pouvant être combinés, ils sont à prendre en compte lors d'un premier diagnostic afin d'optimiser la prise en charge des patientes.

## 1.8 Diagnostic

Lié à la complexité de la physiopathologie, le diagnostic de l'endométriose est souvent une réelle impasse pour les patientes qui en sont atteintes. En effet il faut environ 7 à 10 ans pour qu'une femme soit diagnostiquée. Ce délai peut être dû à une combinaison de la minimisation des symptômes par les femmes elles-mêmes, du manque de sensibilisation des professionnels de la santé, et des difficultés à poser un diagnostic sans recourir à une chirurgie.

L'association *EndoMIND* souligne qu'« en moyenne, les femmes ont besoin de 7 consultations, 4 IRM, 3 échographies et une intervention chirurgicale pour que le diagnostic soit posé.»<sup>114</sup>

### 1.8.1 Diagnostic clinique<sup>115</sup>

On diagnostique l'endométriose par ses principaux symptômes qui peuvent se classer en deux catégories, évocateurs et localisateurs :

Évocateurs	Localisateurs
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Dysménorrhée intense</b> : &gt; 7 sur l'EVA, absentéismes fréquent, résistance aux antalgiques de palier 1</li><li>- <b>Infertilité</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Dyspareunies profondes</b></li><li>- <b>Douleurs à la défécation cycliques</b></li><li>- <b>Signes urinaires cycliques</b></li></ul>

N.B. Il n'y a pas de recherche d'endométriose en cas de dysménorrhée isolée sans autre symptôme douloureux.

#### 1.8.1.1 Evaluation de la douleur

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.6.2, l'utilisation de l'EVA est indispensable pour caractériser l'intensité de la douleur, cependant dans l'endométriose les seuils de douleurs ressenties peuvent être variables puisque les symptômes sont souvent cycliques. On note que pour être un symptôme évocateur les dysménorrhées doivent être évaluées par un score de 7 ou plus sur l'EVA.

#### 1.8.1.2 Evaluation de la qualité de vie<sup>116</sup>

Afin d'évaluer l'impact quotidien qu'à l'endométriose et ses symptômes sur les femmes, deux

questionnaires existent et sont à présenter lors d'un diagnostic. Tous deux sont appelés **EHP (Endometriosis Health Profiles)**, le plus simple dit « **EHP-5** » contient 11 questions auxquelles les patientes doivent répondre par « Toujours, Souvent, Parfois, Rarement ou Jamais », le second questionnaire « **EHP-30** » vient compléter le précédent avec 19 questions supplémentaires. Ils prennent en compte **cinq dimensions** : la douleur, le contrôle et l'impuissance, l'accompagnement social, le bien-être émotionnel, l'image de soi.

Il est possible également d'utiliser le questionnaire **SF-36** (Short Form, 36 questions), issu de l'étude *Medical Outcomes Study*<sup>117</sup>, qui est un test standardisé permettant d'évaluer la qualité de vie des patients, ce dernier n'est pas spécifique à l'endométriose. *Voir en annexe les questionnaires.*

### 1.8.1.3 Examen gynécologique complémentaire

Celui-ci consiste à la recherche de symptômes cliniques spécifiques dus aux lésions endométriosiques par un gynécologue. Pendant cet examen les signes faisant allusion à l'endométriose sont :

- La visualisation de lésions bleutées à l'examen au spéculum du vagin ;
- La palpation de nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas ;
- Une douleur à la mise en tension des ligaments utérosacrés ;
- Un utérus rétroversé (physiologiquement penché vers l'arrière) ;
- La présence d'annexes fixées au toucher vaginal.

### 1.8.2 Examens de 1<sup>ère</sup> intention

Les examens de 1<sup>ère</sup> intention sont ceux qui vont permettre d'avoir une première approche. Le **diagnostic clinique** en fait partie et il est complété par **l'échographie pelvienne** si ce dernier est en faveur d'une endométriose. L'échographie va permettre d'identifier s'il existe une masse ovarienne significatrice endométriose.

### 1.8.3 Examens de 2<sup>ème</sup> intention

Dans un deuxième temps, ces examens vont être pratiqués s'il existe des signes localisateurs d'endométriose profonde, une infertilité, un endométriose ou une résistance thérapeutique. On réalisera alors, une **IRM** (imagerie par résonance magnétique) pelvienne par un radiologue, qui intervient en complément de **l'échographie pelvienne** et/ou une **échographie endovaginale** par un échographiste selon la visibilité des lésions.

Enfin, ces examens permettent d'apporter des informations sur la localisation anatomique de l'endométriose, la taille des lésions et l'adaptation de la prise en charge.

#### 1.8.4 Examens de 3<sup>ème</sup> intention

Selon la HAS, si les examens précédents ont apporté une confirmation d'endométriose profonde par la visibilité de lésions caractéristiques, il y aura systématiquement une recherche de localisation urinaire et digestive ainsi qu'une consultation médicale dédiée à l'infertilité. Dans la réalité, ces recherches plus poussées seront réalisées s'il existe des signes très prononcés, visibles par l'IRM ou si le patient le demande.

Pour la recherche **digestive**, il sera réalisé une **échoendoscopie rectale** ou un **coloscanner**. En ce qui concerne le diagnostic **urinaire** on recherchera une dilatation entre l'uretère et le calice des reins par une **IRM**.

Le tissu endométrial ayant un signal IRM spécifique, l'IRM est de plus en plus utile pour évaluer les possibilités d'endométriose, cependant on estime un taux d'erreur de diagnostic de 20% avec l'IRM.<sup>118,119</sup> Alors, si les examens précédents n'ont pas marqué la présence de lésion, on envisage la possibilité d'une **endométriose superficielle**, le diagnostic se fera alors par **coelioscopie**, a contrario il n'y a pas lieu de réaliser une coelioscopie si le diagnostic est déjà confirmé par IRM.

Cette technique est une « chirurgie permettant, par une petite ouverture de la paroi de l'abdomen, d'observer l'intérieur de la cavité abdominale ou pelvienne et d'intervenir sur les organes. Une mini-caméra est alors introduite dans l'abdomen et reliée à un écran. », elle est aussi appelée **laparoscopie**.<sup>120</sup> Ainsi elle permet de réaliser une **biopsie** du tissu endométrial et d'en faire une analyse histologique en y associant les symptômes correspondants aux organes touchés, on y décrit ainsi l'aspect macroscopique (couleur des lésions) et l'aspect microscopique (présence de glandes endométriales et de stroma).

La coelioscopie est considérée de nos jours comme l'examen de référence, cependant elle reste très invasive et peut s'accompagner de complications, sa réalisation exigeant une anesthésie générale.<sup>121</sup>

#### 1.8.5 Un outil diagnostique non invasif

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment (*cf. 1.5.4*) avec la technologie des microARN paru en 2022, le futur du diagnostic de l'endométriose est prometteur. En effet, la mise en place de ce **test**

**salivaire rapide** créé par l'entreprise *ZIWIG* est un énorme espoir pour toutes les femmes en attente de diagnostic et permettra de gagner un temps considérable sur la prolifération des lésions mais également au niveau du parcours d'aide à la fertilité quand il est nécessaire.

Les patientes pourraient se le procurer en pharmacie grâce à une ordonnance du médecin puis faire le test chez elle. Ensuite, le tube salivaire serait envoyé par voie postale à un laboratoire à l'aide d'une enveloppe préremplie. Les résultats seraient disponibles en quelques jours et communiqués au médecin prescripteur. Pour l'instant, son prix et son remboursement sont encore en négociation.<sup>122,123</sup>

Enfin, avec le temps les techniques d'utilisation des outils d'examen que nous avons à notre portée évoluent et se perfectionnent afin d'avoir un diagnostic précis. La confirmation des douleurs difficiles à interpréter dans les formes minimales est toujours un défi et l'arrivée du test salivaire, on l'espère, signera la fin de cette lenteur au diagnostic.

## **1.9 Traitements**

La prise en charge de l'endométriose est recommandée lorsque la maladie a un retentissement fonctionnel. Les approches thérapeutiques actuelles sont essentiellement basées sur les médicaments anti-inflammatoires, ayant pour seule action l'antalgie, sur l'hormonothérapie bloquant totalement ou partiellement la fonction ovarienne et la croissance du tissu endométrial et sur la chirurgie permettant une ablation des lésions endométriosiques. Enfin il existe également des alternatives non systémiques, plus respectueuses du corps des femmes permettant de pallier à la prise d'anti-inflammatoire. Ces options thérapeutiques varient selon chaque femme, ainsi leurs effets secondaires sont à anticiper lors de leurs instaurations.

*L'ensemble des informations concernant les principes actifs et dosages ainsi que les effets indésirables des différentes molécules citées ont pour référence le Vidal. Les dosages inscrits sont ceux ayant un bénéfice dans l'endométriose.*<sup>124</sup>

### **1.9.1 Antalgiques**

La prescription d'antalgique se fera en première intention ou sera complémentaire à l'hormonothérapie lorsque celle-ci ne suffit pas. A savoir, lorsque la prise d'antalgique suffit à pallier les douleurs, le diagnostic d'endométriose ne doit pas obligatoirement être confirmé.

### 1.9.1.1 Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Dans le cadre de la maladie inflammatoire que constitue l'endométriose, les anti-inflammatoires font partie de la routine antalgique des femmes ayant une endométriose. L'inflammation est à son maximum à l'arrivée ou pendant les menstruations il est alors recommandé de prendre les AINS 24 heures avant de ressentir la douleur et toutes les 6 heures afin qu'aucune prostaglandine ne soit libérée. Cependant certaines femmes ressentent des douleurs de façon chronique et la durée de prise de ces médicaments ne doit pas dépasser 5 jours.

L'efficacité d'une molécule peut différer d'une femme à l'autre, il est alors possible de devoir en essayer plusieurs avant d'avoir un effet bénéfique.<sup>125,126</sup>

Principes actifs et dosages	Effets indésirables communs
- Ibuprofène, 400 mg	Ulcère gastrique, nausée, vomissement, diarrhées, vertige, somnolence, hypertension artérielle, risque hémorragiques, insuffisance rénale aiguë, crise d'asthme, éruption cutanée
- Naproxène sodique, 275 à 750 mg	
- Acide méfénamique, 250 mg	
- Acide tiaprofenique, 100 mg	
- Flurbiprofène, 100 mg	
- Diclofénac, 25 à 100 mg	

### 1.9.1.2 Antidépresseurs et antiépileptiques

Nous avons vu plus tôt qu'outre le caractère inflammatoire de la douleur, il peut se développer parfois un caractère nerveux. Alors la prise d'anti-inflammatoire ne suffit pas à calmer cette hypersensibilité.

Pour la prise en charge des douleurs neuropathiques il peut être utilisé des **anti-dépresseurs** comme l'amitriptyline, la duloxétine ou la venlafaxine mais encore des **antiépileptiques** comme la gabapentine et la prégabaline. Les doses prescrites sont minimales, de courtes durées et ont pour objectifs un effet antalgique indépendants de leur effets antidépresseur et antiépileptique.<sup>127</sup> Ces molécules sont prescrites uniquement en cas de douleur neuropathique confirmée par un médecin ou un algologue, en dernière intention.

Malheureusement souvent les médicaments proposés n'ont qu'un effet antalgique incomplet. Quand les douleurs restent très invalidantes, il est justifié de prendre l'avis d'une équipe spécialisée

pour confirmer le diagnostic et envisager d'autres options.

## 1.9.2 Hormonothérapie

Un traitement hormonal pris en continu sera toujours conseillé en première intention dans un but de supprimer les menstruations afin de réduire les douleurs liées à la stimulation oestrogénique des lésions et de stabiliser les lésions voire de diminuer légèrement leur volume. Ainsi il existe différentes classes de contraceptifs qui sont adaptées à la patiente.<sup>128</sup>

### 1.9.2.1 Contraceptifs hormonaux combinés

Principes actifs et dosages	Effets indésirables communs
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ethinylestradiol 10 mg + progestatif</li><li>- Ethinylestradiol 20 mg + progestatif</li></ul>	Augmentation du risques thrombo-emboliques, Modification de la lipidémie, Nausées, vomissements, céphalées, prise de poids, métrorragies, acné, mastodynies, augmentation du volume mammaire, diminution de la libido, troubles de l'humeur.

A savoir, les **facteurs de risques thrombo-emboliques veineux** liés à la prise d'oestrogènes sont :

Un âge supérieur à 35 ans, l'hypertension artérielle, le tabac, le diabète, le surpoids, la dyslipidémie et des antécédents de maladie thrombotique.

A l'instauration il sera systématiquement demandé un bilan lipidique.

D'après les recommandations, on s'orientera dans un premier temps vers les contraceptifs hormonaux combinés ou vers la pose d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU). Si ces deux derniers traitements ne sont pas tolérés ou ne montrent pas leur efficacité, on envisagera dans un deuxième temps un traitement par progestatifs quel qu'il soit.<sup>129</sup>

### 1.9.2.2 Progestatifs

Principes actifs et dosages	Effets indésirables communs
<ul style="list-style-type: none"><li>- Désogestrel, 75 µg (comprimé)</li><li>- Diénogest, 2 mg (comprimé)</li><li>- Lévonorgestrel 52 mg (DIU)</li><li>- Etonogestrel 68 mg (implant sous-cutané (SC))</li></ul>	Nausée, céphalée, prise de poids, métrorragie, acné, mastodynie, diminution de la libido, troubles de l'humeur.

A savoir, le diénogest commercialisé depuis 2019 montre davantage ses preuves avec le temps, en termes d'améliorations de qualité de vie et de diminutions des douleurs. Ses actions sont dues à un puissant effet progestatif in vivo qui permet en administration continue, un environnement endocrinien hypoestrogénique et hyperprogestogénique favorable à l'atrophie des lésions liées à l'endométriose.<sup>130,131</sup>

### 1.9.2.3 Analogues de la GnRH

Lorsque les traitements hormonaux classiques ne suffisent pas, il convient d'entamer des cures de ménopause artificielle en induisant un blocage complet de la fonction ovarienne.<sup>132</sup> Il a été démontré que les analogues de la GnRH, en inhibant la stimulation ovarienne, induisent une hypoestrogénémie et évitent la formation de nouveaux sites de lésions endométriosiques tout en réduisant le nombre observable. Cette thérapeutique est prescrite sur une durée de 3 à 6 mois et ne doit pas être prolongée au-delà d'un an. Les effets secondaires sont alors semblables à ceux de la ménopause. Ainsi, pour pallier à ces derniers on associe de façon systématique une « add back thérapie » si la durée du traitement dépasse 3 mois.

L'add back correspond à un traitement hormonal substitutif à base de faibles doses d'œstrogènes, afin d'avoir un seuil oestrogénique résiduel prévenant les effets néfastes de la ménopause sans stimuler l'endométriose.<sup>133</sup>

Pour rappel, la GnRH, aussi appelée LH-RH joue un rôle sur l'hypophyse en stimulant la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. Brièvement, ces dernières stimulent la production d'œstradiol. (Cf. 1.2)

Les agonistes de la GnRH vont induire une saturation des récepteurs hypophysaires. Il y aura ainsi une libération de LH puis une augmentation d'androgènes les premiers jours (effet flair-up) puis s'en suit une mise au repos de l'hypophyse grâce à une saturation permanente de ses récepteurs.<sup>134</sup>

Principes actifs et dosages	Effets indésirables communs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leuprorelina, LP 3,75 et 11,25 mg (SC ou IM)</li> <li>- Triptoreline, LP 3 et 11,25 mg (SC ou IM)</li> <li>- Nafareline, 200 µg (pulvérisation nasale)</li> </ul>	<p><u>Syndromes ménopausiques</u> : Perte de densité minérale osseuse, bouffées de chaleurs, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale, céphalée. (Intensité variable)</p> <p><u>Autres</u> : Prise de poids, vertiges, trouble du sommeil, nausées, diminution de la libido, acné, hyperhidrose, myalgies, douleurs abdominales, mastodynies</p>

#### 1.9.2.4 Inhibiteur des gonadotrophines

Le **danazol** est une molécule à part entière qui constitue à elle seule la classe des antigonadotrophines et analogues. C'est une hormone synthétique proche de la testostérone dont l'objectif est d'inhiber l'activité des œstrogènes et de la progestérone.

Son utilité peut être altérée par ses effets secondaires, en effet d'après la HAS le service médical rendu est « insuffisant » dans l'endométriose. Son indication a pour objectif le "traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou le traitement pour réduire l'importance des foyers endométriosiques. Le danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux traitements." <sup>135</sup>

Principes actifs et dosages	Effets indésirables communs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Danazol, 200 mg (comprimé)</li> </ul>	<p>Augmentation des transaminases, douleur musculaire et articulaire, prise de poids, céphalée, nausée, pancréatite, augmentation de l'appétit, alopecie, acné, éruption maculopapuleuse, photosensibilisation, prurit, œdème de la face, métrorragie, sécheresse vaginale, bouffée de chaleur, trouble de la libido, dépression, hirsutisme, altération de la voix</p>

Nous avons vu que l'hormonothérapie engendre de nombreux désordres physiologiques et

psychiques, ainsi chaque femme a une tolérance différente face à ses traitements. Leur efficacité peut également être remise en cause car les nodules et les lésions fibreuses cicatricielles sont insensibles aux hormones et donc ne régressent pas avec cette thérapeutique. C'est ainsi qu'en dernière intention la nécessité d'une intervention chirurgicale est envisagée.

### 1.9.3 **Chirurgical**

Si le traitement médicamenteux est insuffisant ou que les lésions entraînent des conséquences potentiellement graves comme l'infertilité ou des douleurs intenses non contrôlées. Le traitement chirurgical sera envisagé afin de procéder à une ablation des lésions, des adhérences ou des kystes lors d'une laparoscopie ou une ablation de l'utérus et parfois des ovaires lors d'une hystérectomie. La chirurgie est le seul traitement permettant l'élimination complète des lésions. L'intervention sera toujours réalisée sous anesthésie générale et a pour but d'être la plus complète possible pour éviter toute récurrence. Préalablement à toute programmation chirurgicale, on réalisera un bilan de fertilité s'il y a désir de grossesse.

Il existe plusieurs techniques selon la localisation et la profondeur des lésions.

#### 1.9.3.1 Laparoscopie chirurgicale

Également appelée coelioscopie, cette technique microchirurgicale est destinée au diagnostic mais également au traitement, en effet il est recommandé de réaliser un traitement chirurgical immédiat si le diagnostic d'endométriose est porté pendant la laparoscopie.<sup>136</sup>

L'intervention étant complexe et minutieuse, elle doit être menée par des chirurgiens experts de l'endométriose. Dans un premier temps, elle consiste en l'introduction d'un endoscope au niveau du nombril où une petite incision sera réalisée ainsi que deux autres incisions au niveau du bas ventre qui serviront à l'introduction des instruments opératoires. Les chirurgiens procéderont ensuite à un diagnostic de l'étendue et de la nature des lésions, puis à la destruction (par coagulation ou vaporisation laser) ou à l'exérèse de ces dernières. Elle peut être réalisée pour des lésions endométriosiques situées aux niveaux des ovaires, du péritoine, de la vessie ou du gros intestin.<sup>137</sup>

La **laparotomie** est une seconde technique chirurgicale qui diverge de la laparoscopie uniquement par la technique d'incision. Cette dernière consiste à ouvrir l'abdomen par une incision large transversale semblable à celle effectuée lors d'une césarienne.

Le choix entre laparoscopie et laparotomie dépend du chirurgien mais également de la

localisation des lésions. Cependant la voie coelioscopique est favorisée par son côté moins invasif et par la qualité de la vision des lésions obtenue. <sup>138</sup>

Toutefois, la difficulté chirurgicale est amplifiée dans le cas de petites lésions disséminées ou quand l'intervention induit un rapport risque/bénéfice défavorable, en effet on estime le bénéfice de la coelioscopie entre 50 à 65% puisque, comme nous allons voir, les risques de récurrences sont présents. <sup>139,140</sup>

### 1.9.3.2 Hystérectomie

L'hystérectomie est considérée comme le traitement radical de l'endométriose. A l'inverse de la chirurgie « conservatrice », c'est une chirurgie dite « totale » dédiée au retrait de l'utérus et parfois des ovaires. Ce traitement est réservé aux patientes qui présentent des douleurs sévères, qui n'ont pas de désir de grossesse et qui ont en principe plus de 40 ans. Lorsque ces conditions sont réunies cette technique a pour avantage de prévenir des complications en stoppant l'évolution de la maladie et en soulageant les symptômes, il abolit tout risque de récurrence.

En vue de l'importance de cette intervention, on notera que la consultation d'un psychologue est indispensable en préopératoire.

De surcroît, si les ovaires ont été retirés on recommandera un traitement oestrogénique afin d'éviter des troubles ménopausiques, puis, en complément de celui-ci on instaurera un progestatif afin d'éviter toute récurrence qui pourrait être causée par du tissu résiduel. <sup>141,142</sup>

## 1.9.4 Risques de récurrences

La récurrence d'endométriose peut être définie par une réapparition de symptômes douloureux, par une infertilité ou par la découverte de nouvelles lésions.

Après l'arrêt des **médicaments**, l'endométriose récidive par la réapparition de douleur dans les 6 à 12 mois pour 50% des patientes. <sup>143</sup> En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les menstruations rétrogrades jouent un rôle important dans la persistance de l'endométriose, ainsi une prise continue de contraceptifs en limite l'apparition des symptômes mais ne fait pas disparaître les lésions. <sup>144</sup>

En ce qui concerne la **chirurgie**, les symptômes peuvent disparaître pendant plusieurs années, voire totalement, cependant au plus une femme est opérée jeune au plus le risque de réapparition des lésions endométriosiques existe. En effet, selon une étude de juin 2023, cinq ans après la chirurgie,

environ une femme sur deux ressentent à nouveau des symptômes et plus de la moitié d'entre elles vont être réopérées.<sup>145</sup> La cause la plus probable de cette récurrence serait la persistance de fragments microscopiques de lésions qui n'ont pas été retirés lors de la première intervention.

Enfin, le risque de récurrence est considérablement réduit lors d'une hystérectomie, ce qui laisse à penser que les récurrences sont également liées à l'apparition de nouvelles lésions à partir de l'endomètre de l'utérus.<sup>146</sup>

Dans un cadre post chirurgical et dans un objectif d'éviter un maximum les rechutes, il sera prescrit pour les femmes qui n'ont pas de désir de grossesse, une contraception oestroprogestative en continu ou un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.<sup>147</sup>

### 1.9.5 Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Initialement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate, l'utilisation des ultrasons focalisés dans l'**endométriome digestif** est une idée du professeur *Gil Dubernard*, un gynécologue-obstétricien français. En effet, les lésions situées vers le **rectum** concernent une patiente sur cinq atteintes d'endométriome.

Les ultrasons focalisés « sont diffusés par voie endorectale sur les lésions endométriosiques. Le traitement ne dure que quelques minutes et a pour objectif de dévitaliser la lésion »<sup>148</sup>, c'est-à-dire qu'elle ne supprime pas la lésion mais qu'elle l'insensibilise par la chaleur. Par comparaison aux chirurgies qui durent plusieurs heures et dont les objectifs sont de couper ou détruire les lésions, cette technique est beaucoup **moins invasive** et peut être répétée.

Les ondes HIFU sont en essais cliniques dans plusieurs centres hospitaliers et ne présentent pour l'instant que très **peu d'effets secondaires** et s'avèrent être significativement bénéfiques à l'encontre des douleurs. Elles pourraient voir leurs indications s'étendre à des régions plus hautes du tube digestif par une adaptation de la sonde utilisée et promettent déjà d'être une alternative à la chirurgie conventionnelle.<sup>149</sup>

### 1.9.6 Perspectives thérapeutiques

#### 1.9.6.1 Antagoniste de la GnRH

Une molécule antagoniste de la GnRH est à l'étude ; l'**elagolix**, elle est commercialisée depuis 2018 à l'étranger sous le nom d'Orilissa sous forme orale pour une dose de 150 à 250 mg par jour. Plusieurs études prouvent une efficacité sur la dysménorrhée, la dyspareunie et les douleurs

pelviennes non menstruelles, on note d'autant plus, une amélioration de la qualité de vie.

A la différence des agonistes de la GnRH qui induisent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH, les antagonistes entrent **directement en compétition** avec ces derniers en bloquant ses récepteurs de la surface membranaire. L'effet antigonadotrope est alors immédiat et sans effet flare-up (réaction d'augmentation des androgènes).<sup>150,151</sup>

#### 1.9.6.2 Antibiothérapie

Une étude japonaise, publiée en juin 2023, révèle le rôle d'une bactérie, le *Fusobacterium*, dans le développement de l'endométriose. Comme nous l'avons précédemment décrit (cf. 1.5.2.5), une surpopulation de **myofibroblastes** est médiée dans l'endométriose. On sait que ces myofibroblastes ont pour précurseurs les fibroblastes de l'endomètre, ils jouent un rôle dans **l'inflammation** chronique et dans le processus de **fibrose**.

Dans cette étude il est révélé que la différenciation du fibroblaste en myofibroblaste est activée par une réponse immunitaire médiée par une infection bactérienne de type *Fusobacterium*, au niveau de l'endomètre. La bactérie a la possibilité de se propager de la zone pelvienne vers la voie abdominale en passant par la région anale et vaginale par le principe des **menstruations rétrogrades**.

64% des femmes présentant une endométriose ont été testées positives au *Fusobacterium*, ainsi cette bactérie pourrait être l'une des causes de l'endométriose mais elle n'exclurait pas les autres facteurs. Enfin, la piste d'un traitement antibiotique est étudiée, cependant cette bactérie « est tout-à-fait unique, et peut survivre à l'intérieur des tissus, y compris ceux métastasés ». <sup>152,153</sup>

### 1.9.7 Non médicamenteux

Apparenté à la phytothérapie dont nous traiterons les bienfaits dans la seconde partie de cette thèse, des thérapies non médicamenteuses sont souvent utiles pour améliorer la qualité de vie et lutter contre la douleur ressentie. Ce mode d'approche à visée antalgique peut venir compléter une prise en charge médicale, ou bien être utilisé seul selon la symptomatologie des patientes.

Plusieurs spécialités existent pour lutter contre la douleur ; <sup>154,155</sup>

#### - Psychothérapie :

Dans l'endométriose, on observe souvent chez les femmes des désordres psychiques tels qu'une diminution de l'estime de soi, une altération de l'image corporelle, un isolement, une dépression, qui

se transforment en un cercle vicieux donnant suite à des troubles alimentaires, un abandon des traitements et finalement en découle une aggravation de la maladie. Afin d'éviter l'apparition de ces troubles, il est important que la patiente prenne conscience des bénéfices apportés par l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre.

- Kinésithérapie pelvienne :

Les lésions entraînent une réaction de **contraction constante** des muscles pelviens et qui par cascades contractent également les muscles autour de l'adhésion et donnent finalement suite à des douleurs. Afin de pallier ces dernières, il est possible de réaliser une auto-rééducation des muscles pelviens. Pour cela le kinésithérapeute viendra en aide à la patiente par des thérapies manuelles interne et externe, par des techniques de respiration et de mobilisation des articulations.

- TENS (neurostimulation transcutanée) :

Dans le cadre des douleurs neuropathiques engendrées par les lésions, les techniques de neurostimulations des fibres nerveuses périphériques permettent de soulager les douleurs pelviennes. Cela fonctionne par un courant électrique généré par un boîtier externe qui lui-même est relié à des électrodes collées sur la peau. Non invasif, ce traitement est remboursé lorsqu'il est prescrit par un algologue.<sup>156</sup>

- Sexothérapie :

L'endométriose étant le siège d'une dyspareunie profonde, il en découle souvent un vaginisme, lequel représente une contraction réflexe involontaire du vagin causée par les précédents rapports douloureux. Le sexologue aide la patiente à prendre conscience de ses muscles élévateurs du vagin et à s'en réapproprier le contrôle afin de diminuer la dyspareunie. Il aidera également à avoir une sexualité adaptée à l'endométriose construite avec le conjoint.

- Hypnose et sophrologie :

Ils permettent à la suite d'un apprentissage, de détourner l'attention du corps sur la douleur afin de focaliser son attention sur autre chose et ainsi de diminuer le seuil de douleur.

- Compléments alimentaires :

Au fil des années, les laboratoires pharmaceutiques se penchent davantage sur le sujet des douleurs liées à l'endométriose et à la dysménorrhée en général. Des compléments alimentaires sont élaborés à base de plantes, de probiotiques, de vitamines et de minéraux qui ont pour action une régulation hormonale ainsi qu'une antalgie. L'objectif est de diminuer la prise de thérapeutique

médicamenteuse anti-inflammatoire chez les femmes, leurs effets secondaires à long terme étant considérables.

On peut citer parmi les substances efficaces le **palmitoylethanolamide (PEA)** qui a des effets analgésiques et anti-inflammatoires prouvés.<sup>157</sup> En outre, certaines des plantes citées dans le prochain axe comme le gattilier ou l'achillée millefeuille sont souvent utilisées comme éléments principaux de ces compléments alimentaires.

En addition à ces dernières, bien d'autres thérapies non médicamenteuses font leurs preuves ; comme la diététique, l'acupuncture, l'ostéopathie ou encore le yoga. Cependant, chaque corps est différent, il est alors possible de combiner plusieurs traitements non médicamenteux afin d'en extraire un maximum d'avantages.

En conclusion, les approches actuelles pharmacologiques visent à inhiber la stimulation oestrogénique en réduisant ainsi l'inflammation et l'étendue des lésions grâce à la mise en place d'une aménorrhée. Néanmoins, les effets secondaires induits sont considérables et font partie intégrante des raisons pour lesquelles certaines femmes se tournent vers la chirurgie. Pour l'instant seule l'hystérectomie constitue un traitement définitif avec le taux le plus bas de récurrence de l'endométriose, toutefois ce n'est pas une prise en charge adaptée aux femmes ayant un désir de grossesse. Il reste alors la coelioscopie, qui représente pour l'instant le seul moyen d'ablation plus ou moins totale des lésions endométriosiques dans les formes infiltrantes. Cette technique est efficace, avec un rapport bénéfice/risque acceptable malgré les risques de récurrences.

## Partie 2 : Phytothérapie dans l'endométriose

### 2.1 Définition de la phytothérapie

La phytothérapie est un terme qui fait référence à l'utilisation des plantes ou des substances végétales pour le traitement ou la prévention des maladies. C'est une forme de médecine traditionnelle qui s'appuie sur l'utilisation de plantes médicinales pour améliorer la santé et le bien-être.

Le terme "phytothérapie" vient des mots grecs "*phyton*" qui signifie "plante" et "*therapeia*" qui signifie "traitement". Il a été adopté dans la langue française au 20<sup>ème</sup> siècle pour désigner la pratique de la médecine à base de plantes.

L'origine de la phytothérapie est ancienne et remonte à des millénaires. Les premières civilisations, telles que les Sumériens, les Égyptiens, les Chinois ou les Indiens, ont tous utilisé des plantes médicinales. Ces connaissances à travers les différentes populations ont été transmises de génération en génération et ont évolué au fil du temps.

On distingue de nos jours la phytothérapie traditionnelle et moderne qui diffèrent en termes de méthodes, d'approches et d'application :

La phytothérapie **traditionnelle** repose sur les connaissances transmises ainsi que l'expérience, c'est donc un procédé empirique. Parfois elle prend le patient dans sa globalité et ne se focalise pas seulement sur un symptôme ou une pathologie en incluant également des considérations émotionnelles et spirituelles (médecine ayurvédique par exemple), ce qui l'oppose à la dimension moderne de la phytothérapie. Dans les traditions sa préparation est souvent sous formes de décoctions, infusions, poudres, teintures ou huile de plante.

La phytothérapie **moderne**, elle, se base sur des recherches scientifiques et des études cliniques. Elle utilise les connaissances actuelles sur la biochimie et la physiologie pour comprendre comment les principes actifs des plantes affectent le corps humain. On recherchera toujours le meilleur principe actif en rapport avec les symptômes exposés afin d'avoir une efficacité optimale. En ce qui concerne sa forme galénique on utilise des extraits standardisés de plantes afin d'avoir un dosage précis en substances actives puis sa fabrication est dictée par les normes de contrôle qualité. Les formes disponibles peuvent être alors des capsules, des comprimés ou des gélules afin d'avoir une facilité d'utilisation et une biodisponibilité maximale.

Ces deux approches peuvent être complémentaires, d'ailleurs la plupart des recherches se basent sur l'utilisation traditionnelle déjà utilisée depuis un certain nombre d'années pour entreprendre un choix d'étude ciblée.

L'aromathérapie et la gemmothérapie sont deux branches de la phytothérapie, dont nous allons introduire brièvement leur principe.

### **2.1.1 Aromathérapie :** <sup>158,159,160</sup>

L'aromathérapie est l'art de soigner par les huiles essentielles, elle est utilisée depuis des milliers d'années bien que le mot « aromathérapie » ne soit apparu qu'en 1930. A la différence de la phytothérapie qui s'intéresse à un extrait de plantes solubles dans l'eau, dans l'alcool ou dans la glycérine, l'aromathérapie traite la partie volatile, odorante de la plante, ce sont ses essences.

L'huile essentielle peut être extraite de différentes parties des végétaux : feuille, fleur, écorce, bois, zeste... Alors, en fonction de l'organe producteur de la plante employée le nom de l'huile essentielle diffère.

Elle a pour caractéristique d'être liquide, huileuse mais non grasse (contrairement aux huiles végétales) puisqu'elle s'évapore. Etant non miscible à l'eau, elle se mélange à l'alcool et à n'importe quel corps gras.

Au niveau de notre peau, elle est tout d'abord absorbée grâce au film hydrolipidique, puis elle pénètre dans les glandes sudoripares et les follicules du poil, après quoi il se produit une diffusion intracellulaire et extracellulaire. Elle passe dans la circulation sanguine *via* les capillaires du derme et les veines de l'hypoderme.

Selon le CSP l'huile essentielle est un extrait liquide hydrophobe à base de plantes, considérée comme une « préparation », à savoir : c'est une « préparation obtenue par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités. » (Art. R. 5121-1, 11° CSP)

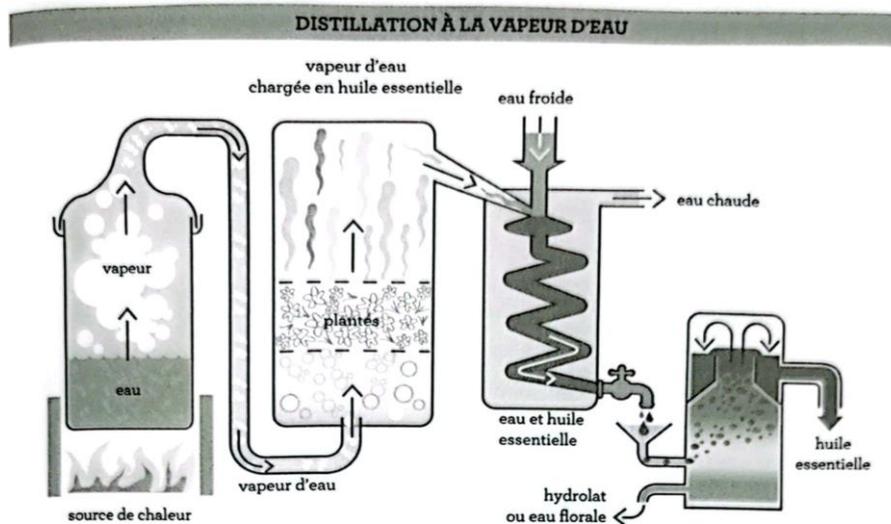


Figure 16 : Distillation à la vapeur d'eau tiré du *Grand guide des huiles essentielles*, Millet.

Pour finir, il existe plus de 200 substances actives différentes dans chaque huile essentielle dont des alcools, éthers, terpènes, acétates, cétones, phénols. Ses propriétés lui sont conférées par l'ensemble des substances qui la composent et en fait ainsi un élément fondamental de la phytothérapie.

### 2.1.2 Gemmothérapie : <sup>161,162</sup>

La gemmothérapie aussi appelée phyto-embryologie est issue des recherches du *Dr Pol Henry* (1960) et du *Dr Max Tétou* (1980). Elle est décrite comme une médecine douce et efficace qui consiste à utiliser les propriétés des tissus embryonnaires végétaux en croissance (méristème) représentés par les bourgeons et les jeunes pousses d'arbres ou d'arbustes. On peut la définir comme la phytothérapie cellulaire énergétique globale. Précisément, les tissus embryonnaires qui composent les bourgeons contiennent tout le patrimoine génétique de la future plante. Ce tissu embryonnaire est riche en acides nucléiques, acides aminés, phytohormones, vitamines, oligo-éléments, minéraux et sève. De nombreux principes actifs contenus dans le bourgeon ne le seront plus nécessairement dans la plante adulte ou alors en moindre quantité. Ainsi on peut tirer les bénéfices de la fleur, de la feuille, du fruit et de la tige en un même bourgeon.

On distingue deux formes galéniques ; la classique dite **macérat 1D** retrouvée dans la Pharmacopée Française et la plus moderne dite **macérât-mère** ou macérât-concentré. Le macérât glycérolé 1D est obtenu avec de l'alcool et de la glycérine et est dilué 10 fois tandis que le macérât-mère est obtenu avec 3 solvants : eau, alcool et glycérine sans dilution. Par conséquent un macérât

1D est 10 fois moins concentré qu'un macérat-mère.

Enfin la gemmothérapie est accessible à toute la famille autant aux personnes fragiles que polymédicamentés ou pendant la grossesse et chez l'enfant. Cependant il faudra toujours l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien afin de vérifier toute contre-indication.

### 2.1.3 Aspects réglementaires

Un médicament à base de plantes est défini par le code de la santé (CSP) à l'article L. 5121-1, à savoir : « un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. ».

Il relève alors de la réglementation générale du médicament décrit par l'article L. 5111-1 du CSP : « On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>163</sup>

La Pharmacopée Française 11<sup>ème</sup> édition a pour rôle d'informer les professionnels de santé au sujet de la prescription et de la préparation de ces plantes grâce à une standardisation des plantes médicinales. Elle permet d'assurer un contrôle qualité de la substance végétale. Ainsi, elle aide à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des plantes disponibles pour le public.

La liste des plantes médicinales au sein de cette pharmacopée est structurée en deux parties :

164

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

Attention, c'est seulement la partie de la plante inscrite à la Pharmacopée qui est médicinale, on l'appelle drogue végétale.

Nous rappelons que la phytothérapie n'est en aucun cas une science quelconque et inoffensive, c'est pour cela qu'il est bon de connaître la plante dans sa globalité pour avoir le meilleur rapport bénéfice-risque. Il est par conséquent important de consulter un professionnel de santé avant d'entreprendre une cure à base de plantes, en particulier pour les personnes qui bénéficient déjà d'un traitement médicamenteux ou qui présentent une pathologie chronique mais aussi pour les femmes enceintes ou allaitantes.

## **2.2 Intérêts dans l'endométriose**

Parallèlement à la première partie, nous savons que l'endométriose est une pathologie dont le symptôme principal est la douleur, laquelle a pour conséquence une altération de la qualité de vie des patientes. Les traitements proposés sont parfois compliqués. En effet, en assistant à la conférence *Endormarch* j'ai pu entendre plusieurs témoignages par lesquels on comprend que les traitements sont souvent mal tolérés avec des effets indésirables qui accompagnent le quotidien de ces femmes. Il est alors normal d'observer une sensibilisation particulière pour la médecine douce chez ces dernières qui recherchent une antalgie sans effets néfastes corporels.

La phytothérapie vient se greffer comme une aide complémentaire aux traitements conventionnels en prenant en charge les symptômes non soulagés par ces derniers. Effectivement, en nous basant sur la physiopathologie de l'endométriose, nous pouvons lier les mécanismes des plantes selon les fonctions à réguler et à soulager dans l'endométriose.

Dans cette prochaine partie nous verrons comment les plantes peuvent pallier les multiples manifestations de l'endométriose comme ;

- Les dérégulations hormonales de progestérone, œstrogène, LH et FSH.
- L'inflammation
- Les contractions pelviennes
- Les dysménorrhées
- Prolifération des lésions endométriosiques
- Angiogenèse
- Le syndrome prémenstruel
- Les douleurs neuropathiques
- La fatigue
- La dépression
- La mastodynie

Diverses raisons m'ont conduite à décrire certaines plantes, d'une part pour leurs intérêts dans la sphère gynécologique, comme pour l'achillée, le gattilier, le pommier et le framboisier. Puis d'autres part, mon choix pour les plantes réunionnaises que sont la fleur jaune et le géranium rosat est marqué par mon séjour passé à La Réunion où j'ai eu la chance d'apprendre les traditions ancestrales au travers de professionnels de santé et de tisaniers.

## 2.3 Phytothérapie

*Pour toutes les données taxonomiques nous utiliserons le site de l'INPN (Institut National du Patrimoine Naturel).* <sup>165</sup>

*Pour toute recommandation des autorités se référer à la liste des plantes médicinales de l'ANSM.* <sup>166</sup>

### 2.3.1 **Achillée Millefeuille, *Achillea millefolium***

#### 2.3.1.1 Données taxonomiques

- **Classe** : Equisetopsida
- **Ordre** : Asterales
- **Famille** : Asteraceae
- **Genre** : *Achillea*
- **Espèce** : *Achillea millefolium*

#### 2.3.1.2 Origine et habitat

Très cosmopolite dans toute l'Europe dont elle est originaire avec l'Asie du Nord, on la retrouve plus souvent dans les bois, les prés et bord de chemins.



Figure 17 : Illustration de *Achillea millefolium* tiré du livre *les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z* de Michel Pierre, 2015

### 2.3.1.3 Description de la plante

Plante vivace à racine rampante elle mesure 30 à 70 cm de hauteur, ses tiges pubescentes sont molles avec beaucoup de segments. Elle dispose de petits capitules en corymbe (inflorescence dans laquelle les axes secondaires partent de point différent mais arrivent à la même hauteur = Millefeuille).

La floraison se fait de juin à septembre avec des fleurs blanches ou roses.

### 2.3.1.4 Constituants chimiques principaux

- Lactones sesquiterpéniques (guaianolides, germacranolides, eudesmanolides, séco-pseudoguaianolides, achillifoline, milléfine, dihydroparthénolide, bachanolide, taurémisine, dihydroreynosine ; paulitine, isopaulitine, psilostachyine C)
- Flavonoïdes (apigénine, lutéoline, quercétine, vitexine, rutine, vicénine, orientine, schaftoside, casticine, artémétine, salvifénine, népétine, cirsiol)
- Coumarines et acides phénoliques
- Tanins
- Dérivés polyacétyléniques
- Alcaloïdes (bétaine, choline, stachydrine, achilléine)
- Huile essentielle (monoterpènes : 1,8-cinéole, ascaridol, sabinène, camphre, linalol, sesquiterpènes : germacène D, béta-caryophyllène, pinènes, bornéol, camphène, terpinène-4-ol...)

### 2.3.1.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions

#### **Hormonale :**

L'**apigénine**, un des flavonoïdes principaux de l'achillée, joue un rôle d'inhibition de l'**aromatase**, elle va alors ralentir la synthèse des œstrogènes aussi bien aux niveaux des cellules saines que cancéreuses et ainsi diminuer la prolifération cellules endométriales. (Cf. 1.5.2.3) <sup>167</sup> Elle a également un effet **progestatif** favorisant la croissance utérine et **supprimant la contractilité du myomètre** par interaction avec les récepteurs de la progestérone.

### **Antitumorale :**

En outre, l'apigénine semble **réduire la prolifération des cellules endométriales *in vivo*** par modulation des récepteurs à la progestérone. <sup>168</sup> (Cf.1.5.2.3)

### **Antispasmodique :**

L'achillée est reconnue par le comité européen des médicaments à base de plantes dans le traitement des spasmes dus aux dysménorrhées. En effet, une étude démontre un soulagement significatif des douleurs liés aux dysménorrhées chez des jeunes femmes. <sup>169,170</sup>

### **Anti-inflammatoire :**

Ses **flavonoïdes** et ses **lactones sesquiterpéniques** présentent une activité anti-inflammatoire.

171

Au niveau du côlon, on note une activité anti-inflammatoire par les **bêta-caryophyllènes** (sesquiterpène) par suppression significative d'environ 55% des protéines **IL-6** au niveau sérique. <sup>172</sup>

On retrouve également cette activité au niveau vasculaire grâce aux flavonoïdes et aux dérivés de l'**acide dicaféolyquinique** (antioxydants présents dans l'achillée millefeuille) qui modulent la voie NF-KB par une potentielle action sur les récepteurs oestrogéniques. <sup>173</sup>

### **Décongestionnant pelvien :** <sup>174</sup>

L'achillée joue également un rôle dans la circulation sanguine en la stimulant, notamment au niveau abdominal et pelvien, on dit alors qu'elle a un pouvoir décongestionnant.

#### 2.3.1.6 Parties utilisées, formes d'utilisation et posologies <sup>175</sup>

<b>Forme d'utilisation</b>	<b>Posologie</b>
<b>Sommités fleuries séchées (Ph Eur)</b>	<u>Infusion</u> : 1 cuillère à soupe par tasse ou 1 à 2 g par 250 ml, 2 à 3 fois par jour. En prévention, 1 semaine avant les règles. <u>Décoction</u> : 30 à 60g par litre d'eau

<b>Extrait sec</b>	250 mg, 2 à 3 fois par jour
<b>Teinture mère</b>	
<b>Huile essentielle</b>	

#### 2.3.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi

Selon l'EMA, contre-indiquée pour la femme enceinte et allaitante et l'enfant en vue de données insuffisantes et du risque abortif.<sup>176</sup>

#### 2.3.1.8 Effets indésirables

Réaction allergique cutanée possible pour les personnes sensibles aux plantes de la famille des Asteraceae. Un cas de syndrome anticholinergique à forte dose a été déclaré en 2012.<sup>177</sup>

#### 2.3.1.9 Interactions possibles

Surveillance en association avec des médicaments hormonaux en vue de la présence d'apigénine.

#### 2.3.1.10 Recommandations des autorités

L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) considère comme « traditionnel » l'usage de l'achillée millefeuille.

Le comité européen des médicaments à base de plantes (HMPC) reconnaît l'usage de l'achillée millefeuille en cas de perte de l'appétit, de douleurs spasmodiques légères, d'origine gastro-intestinale (ballonnements), de dysménorrhées et de petites plaies superficielles.<sup>178</sup>

#### 2.3.1.11 Synthèse

Grâce à ses effets antispasmodiques et anti-inflammatoires prouvés, l'achillée millefeuille s'avère être un excellent allié du quotidien pour les femmes souffrant de symptômes d'endométriose. C'est également un régulateur de la balance œstrogène/progestérone dont l'apigénine joue un rôle important de progestatif naturel. En outre, sa particularité antiproliférative au niveau des cellules endométriales mérite d'être approfondie et constitue un traitement d'avenir.

## 2.3.2 Gattilier, *Vitex agnus-castus*

### 2.3.2.1 Données taxonomiques

- **Classe** : Equisetopsida
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : *Lamiaceae*
- **Genre** : *Vitex*
- **Espèce** : *Vitex agnus-castus*



Figure 18 : Illustration de *Vitex Agnus-castus* tiré du livre *les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z* de Michel Pierre, 2015

### 2.3.2.2 Origine et habitat

Arbuste méditerranéen des lieux chauds et humides originaire de Grèce et d'Italie. Zones côtières jusqu'à 500m d'altitude. <sup>179</sup>

### 2.3.2.3 Description de la plante

Arbuste aussi appelé arbre à poivre, il peut atteindre 3 à 4 mètres de hauteur. Quand les conditions climatiques le permettent, c'est une espèce qui peut vivre plusieurs siècles. « Il est pourvu d'un vigoureux appareil racinaire...la plante se ramifie en formant un buisson dont les nombreux rameaux prennent tous naissance à la base. L'écorce est marron grisâtre ».

Les feuilles font 5 à 10 cm, elles sont opposées en éventails, pétiolées, lancéolées, rugueuses au toucher et très aromatiques.

Les fleurs hermaphrodites en forme de clochettes mesurent quelques millimètres dont la couleur peut être violette, lilas, bleu, rosé, purpurine ou parfois blanche. Elles se regroupent en inflorescences pouvant mesurer 10 cm et sont placées aux sommets des jeunes rameaux. La période de floraison s'étend de juillet à septembre.

La baie est une drupe noire rougeâtre de 3 à 5 mm de diamètre de forme arrondie avec un noyau contenant 4 graines foncées et rondes dont la saveur rappelle celle du poivre. <sup>180</sup>

### 2.3.2.4 Constituants chimiques principaux <sup>181</sup>

- Labdanes-diterpènes (rotundifurane, vitexilactone, vitrefoline D, vitexlactam A, dérivé

- clérodane, 7-bêta-diacétoxy-13-hydroxy-labda-8,14-diène, vitéagnusine)
- Flavonoïdes (casticine, vitexine, chrysosplenol, luteoline, lutéoline 7-O-glucoside, homoorientine, 3 méthyls kaempférol, apigénol)
- Alcaloïde (victine)
- Glycosides iridoïdes (agnuside, aucuboside, agnuscastoside, acide de mussaénoside et acide 6'-O-hydroxyl-benzoyl mussaénosidique)
- Huile essentielle à cinéole

### 2.3.2.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions

L'activité gynécologique est principalement due aux **diterpènes** et à la **casticine**.

#### Action hormonale :

Il a été isolé dans les **feuilles**, les **jeunes pousses** et les **fleurs** de *Vitex agnus-castus* des substances ayant une structure chimique capable de moduler certains centres de régulations neuroendocriniens, dont l'hypophyse et son mécanisme de libération de la prolactine.

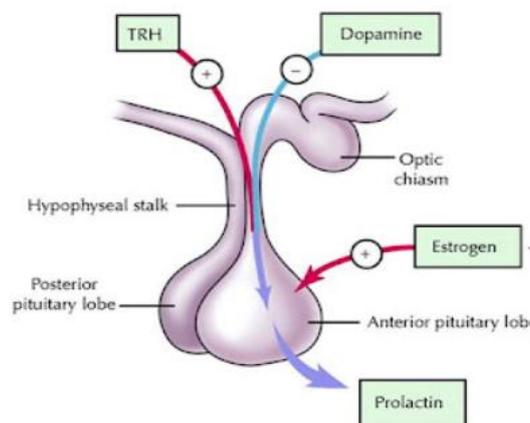


Figure 19 : Mécanisme de libération de la prolactine au niveau hypophysaire

La **prolactine** est produite et sécrétée par les cellules de la glande adénohypophyse (glande pituitaire), appelées cellules lactotropes. Sa sécrétion est inhibée par la **dopamine** et stimulée par l'hormone thyroïdienne (**TRH**) produite par l'hypothalamus.<sup>182</sup>

Chez la femme la prolactine contribue à réduire la production de progestérone au terme du processus ovulatoire, par conséquent, lorsqu'elle est en concentration anormalement élevée, elle peut entraîner une ovulation irrégulière ou un espacement plus long entre chaque cycle menstruel.

D'après plusieurs études menées par *W. Wuttke et H. Jarry* et d'autres médecins, les différents diterpènes contenus dans le gattilier auraient des effets sur la prolactine. Une étude clinique réalisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo démontre une baisse de prolactine chez les patientes ayant pris le gattilier. Un diterpène, le **cléoradadiénol**, aurait un effet **suppresseur** de la prolactine par ses propriétés dopaminergiques qui lui permette de se lier au récepteur protéique DA2 dans l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure.

Nous savons que la prolactine agit aussi bien sur l'axe hypothalamus-hypophyse-gonade que directement sur les **ovaires**, alors l'hyperprolactinémie s'avère être l'une des conséquences principales des troubles du cycles menstruels. Ainsi cette baisse de prolactine a prouvé cliniquement une **baisse de la mastodynie prémenstruelle** et pourrait jouer un rôle bénéfique au niveau des **dérèglements du cycle menstruel**.<sup>183,184,185</sup>

Une autre étude menée par *Un Milewicz et al*, inclut 52 femmes ayant des anomalies de la phase lutéale dues à une hyperlactinémie latente. Il est étudié la prise par voie orale d'une capsule par jour de *Vitex Agnus* (20mg) contre un placebo. Des prises de sang ont été prélevées de J5 à 8 et à J20 du cycle menstruel avant et après trois mois de traitement. Des résultats concluants pour le groupe recevant la capsule de *Vitex Agnus* ont été démontrés, notamment une **réduction de la libération de prolactine**, une **normalisation de la durée de la phase lutéale** et une **augmentation du taux de progestérone**.<sup>186</sup>

On a également observé une diminution des symptômes prémenstruels (trouble de l'humeur, céphalée, ballonnement, tension mammaire, irritabilité) par l'administration d'extrait éthanolique à 20 mg/j pendant trois cycles menstruels (52% des femmes traitées avec le Gattilier versus 24% avec le placebo).<sup>187,188,189</sup>

Certaines études (*Kartnig et al* 1986 et *Winterhoff et al* 1991) prouveraient qu'en plus de réguler la production de prolactine, la plante stimulerait la production de **l'hormone gonadotrope (LH)** et diminuerait légèrement la sécrétion de l'hormone **folliculo-stimulante (FSH)**, en exerçant une **action anti-oestrogénisante**. Cependant ces études ont été réfutées quelques années plus tard par celle de *H. Jarry* qui montre une spécificité dopaminergique d'*Agnus Castus* par dosage de ces mêmes récepteurs.<sup>190,191</sup>

### **Anti-inflammatoire :**

Le principal flavonoïde est la **casticine**, il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que par différents

mécanismes moléculaires complexes elle possède un effet inhibiteur de la libération des **cytokines IL-1 et 6**, en autres et des médiateurs de l'activation de la voie NF-KB. <sup>192</sup>

### **Antineuropathique :**

En plus de son effet sur les récepteurs dopaminergique, *Vitex agnus* a démontré des actions au niveau des récepteurs  **$\mu$  opioïdes** et des récepteurs **muscariniques** de l'acétylcholine, qui sont directement impliqués dans la neurotransmission de la douleur. <sup>193,194</sup> Ainsi, *Vitex agnus* agirait au niveau du système nerveux avec des effets **sédatifs**, **antidystoniques** et **antispasmodiques** intestinaux. En outre, il a été remarqué des effets positifs aux niveaux des **dysfonctionnements nerveux sympathiques** et des **déséquilibres endocriniens d'origines psychiques** comme les tendances à la dépression, la peur, la mémoire défaillante ou l'altération de facultés intellectuelles. <sup>195</sup>

### **Antitumoral :**

Lors d'études *in vitro* il a été observé les bénéfices antitumoraux de l'**acide linoléique** des fruits du gattilier. En effet, cette substance peut se lier aux récepteurs des œstrogènes et interférer avec l'induction génique pour jouer un effet protecteur sur le cancer du sein et de l'endomètre. <sup>196</sup>

#### 2.3.2.6 Parties utilisées, formes d'utilisation et posologies <sup>197,198</sup>

<b>Forme d'utilisation</b>	<b>Posologie</b>
<b>Baies séchées vrac</b>	Infusion (15 min) : 1 cuillère à café par tasse
<b>Baies séchées en poudre (gélules)</b>	28 à 52 mg par jour
<b>Bourgeon macérat dilué 1D</b>	30 à 50 gouttes diluées dans l'eau 2 à 3 fois par jour avant les repas principaux. Pour SPM à partir du 14 <sup>ème</sup> jour pendant au moins trois cycles sans interruption

#### 2.3.2.7 Contre-indications et précautions d'emploi <sup>199</sup>

- Personne hypersensible à la substance active
- Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'un cancer du sein ou ayant des prédispositions à ce type de cancer
- Contre-indiquée chez les personnes ayant des troubles de l'hypophyse
- Femmes engagées dans un protocole de FIV

- Grossesse et allaitement car pourrait réduire la production de lait
- Enfant de moins de 18 ans

#### 2.3.2.8 Effets indésirables <sup>200,201</sup>

- Maux de tête
- Vertiges
- Troubles digestifs
- Troubles menstruels
- Allergies avec démangeaisons, voir œdèmes
- Acné
- Fatigue
- Bouche sèche

#### 2.3.2.9 Interactions possibles <sup>202,203</sup>

- Médicaments antiparkinsoniens ou autre médicament à action dopaminergique
- Contraceptifs hormonaux ou traitement hormonal
- Antipsychotiques

#### 2.3.2.10 Recommandations des autorités

L'agence européenne du médicament (EMA) considère comme « traditionnel » l'usage du gattilier pour soulager les troubles mineurs du syndrome prémenstruel. Elle recommande une utilisation continue sur 3 mois mais si les symptômes persistent au-delà de ce délai, un médecin doit être consulté.

La coordination scientifique européenne en phytothérapie (ESCOP) reconnaît l'usage du gattilier pour « pour soulager le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes ». Contrairement à l'EMA, elle recommande un traitement de plus de trois mois pour que les effets positifs commencent à s'en faire ressentir.

#### 2.3.2.11 Synthèse

Les résultats de ces études prouvent que le gattilier est doté d'un grand nombre de bienfaits. Ses vertus stabilisatrices hormonales et principalement sa capacité à procurer une élévation du taux de progestérone, en font un excellent complément au traitement de fond de l'endométriose. Ses

actions anti-inflammatoires, antalgiques et antitumorales viennent compléter la prise en charge symptomatique. De surcroît, sa facilité de prise sous la forme de gélule garantit une observance simplifiée pour les femmes.

### 2.3.3 Framboisier, *Rubus idaeus*

#### 2.3.3.1 Données taxonomiques

**Classe :** Equisetopsida  
**Ordre :** Rosales  
**Famille :** *Rosaceae*  
**Genre :** *Rubus*  
**Espèce :** *Rubus idaeus* L.



Figure 20 : Illustration de *Rubus Idaeus* tiré du livre *les plantes du bien-être : les remèdes de A à Z* de Michel Pierre, 2015

#### 2.3.3.2 Origine et habitat

A l'état sauvage arbuste poussant dans les bois et lieux rocheux des montagnes de l'hémisphère Nord plus souvent à haute altitude

#### 2.3.3.3 Description de la plante<sup>204</sup>

Petit arbuste dont les racines sont ligneuses et rampantes dont les tiges dressées en rameaux bruns couverts de petits piquants peuvent mesurer jusqu'à 2 mètres.

Les **feuilles** sont alternes imparinées, vertes sur l'endroit et blanches sur l'envers. Elles sont caduques à trois ou cinq folioles.

Les **racines** sont ligneuses et rampantes

Des **fleurs** blanches se forment chaque année de mai à juin composées de cinq pétales.

Les **fruits** ovales rouges remplacent les fleurs vers le mois de juillet.

#### 2.3.3.4 Constituants chimiques principaux<sup>205</sup>

**Feuilles et fleurs** contiennent :

- Tanins

- Flavonoïdes (kaempférol, quercétol et ses dérivés)
- Lignanes (fragrine)
- Anthocyanes
- Acides organiques (acide oxalique...)
- Résine
- Mucilages
- Pectine
- Sucre

**Bourgeons et jeunes pousses** contiennent :

- Acides aminés
- Acides nucléiques
- Biostimulines
- Eléments méristématiques
- Fragarine
- Vitamines
- Oligoéléments : Arsenic, Fer, Magnésium, Manganèse, Nickel, Cuivre, Silicium, Zinc...

#### 2.3.3.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions

**Les feuilles :**

##### **Antispasmodique :**

Il est retrouvé dans les feuilles de framboisier au moins deux composés polaires ayant une réponse **relaxante sur l'iléon**. Cette réponse est dose dépendante et son mécanisme est encore inconnu.<sup>206</sup>

Une étude a été menée en 1941 par *Burn et al* sur plusieurs animaux dont des chattes vierges, multipare non gestante et en fin de grossesse. A ces dernières ont été injectés l'équivalent de 2 grammes de feuilles (infusion 100ml d'eau pour 10g feuille) dans la veine jugulaire externe de l'utérus. Il a été démontré **trois phases** : relaxation, contraction et nouvelle relaxation. Au plus il y a d'injections, au plus le relâchement est prononcé. Au bout de la 5<sup>ème</sup> injection le muscle est totalement détendu il n'y a plus de contraction. L'étude établit alors que la relaxation est proportionnelle à la dose et à l'épaisseur de la paroi utérine et qu'elle est remarquée seulement lorsque l'utérus est

initialement contracté.<sup>207</sup>

Une autre étude menée par *Buckett et al* montre que selon la **purification** de l'extrait il y aura un effet antispasmodique et des actions stimulantes sur des tissus isolés.<sup>208</sup>

Cependant plus tard l'étude de *Zheng J et al* viendra réfuter l'utilisation des feuilles, les principes actifs n'étant pas assez concentrés. Le mécanisme sur la contraction utérine n'est toujours pas connu ainsi que les composés qui les contrôlent. Comme dans l'étude précédente, ils admettent que la **variabilité de la composition** des feuilles ainsi que leurs polarités et leur concentration peuvent induire soit une contraction soit une relaxation.<sup>209</sup>

**Les jeunes pousses :**<sup>210</sup>

### **Hormonale :**

Selon les expériences menées par *Pol Henry*, *Rubus idaeus* est le macérat type du « blocage du système réticulo-endothélial dû à une déviation acide des euglobulines ». Les jeunes pousses **régulent l'axe hypothalamo-hypophysaire** ovarien par une action de type **oestrogénique** et **stéroïdo-mimétique** capable de rétablir **l'équilibre endocrinien** par sécrétions d'hormones ovariennes. En effet, les jeunes pousses normalisent la fonction des gonades en les stimulant quand les ovaires sont moins actifs en raison du manque d'oestrogènes et de progestérones. Ainsi, ils sont reconnus dans le traitement des dysendocrinies féminines de tout âge.

La **fragarine** contenue dans les tissus embryonnaires du framboisier entraîne le **relâchement du myomètre** en diminuant la force et la fréquence de contractions utérines.

Les jeunes pousses de framboisier possèdent divers cas d'utilisations, comme dans :

- les dysménorrhées (antispasmodique utérin)
- les coliques menstruelles
- le SPM (altération de l'humeur, rétention d'eau, mastodynie)
- certaines formes de stérilité
- le syndrome des ovaires polykystiques
- les fibromes utérins (anti-fibrosclérosique par son action astringente en plus du rééquilibrage hormonal)

- les retards et les absences de cycles menstruel survenant après la prise de pilule contraceptive
- la diminution de la libido féminine

#### 2.3.3.6 Parties utilisées, formes d'utilisation et posologies <sup>211</sup>

Forme d'utilisation	Posologie
<b>Jeune pousse macérat dilué 1D</b>	30 à 50 gouttes, 2 à 3 fois par jour avant les repas principaux, cures de 3 semaines renouvelées 3 fois avec interruption d'une semaine.
<b>Feuilles séchées (Ph Eur)</b>	1,5 g par 250 ml, 1 fois par jour

#### 2.3.3.7 Contre-indications et précautions d'emploi

**Feuilles :** Ne pas utiliser pendant le premier trimestre de grossesse à cause de son effet relâchant de l'utérus.

Toutefois, il ne faut jamais avoir recours à la phytothérapie sans avis médical lors de la grossesse.

**Jeunes pousses :** Tout macérat est interdit aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants car il y a présence d'alcool.

#### 2.3.3.8 Effets indésirables

Hypersensibilité à la plante.

#### 2.3.3.9 Interactions possibles

Aucune connue.

#### 2.3.3.10 Recommandations des autorités

Le framboisier est couramment proposé pendant la grossesse mais n'est pas recommandé, un avis médical est nécessaire.

L'HMPC considère comme « traditionnel » l'usage des feuilles de framboisier pour plusieurs indications telles que : le soulagement des spasmes mineurs pendant les périodes menstruelles, le traitement des légères inflammations de la bouche et de la gorge et le traitement des diarrhées légères.

### 2.3.3.11 Synthèse

Nous savons que la feuille et le bourgeon de *Rubus idaeus* n'ont pas totalement les mêmes indications. La feuille étant plus orientée pour préparer l'accouchement et les bourgeons s'adaptant principalement aux différentes pathologies endocriniennes de la femme. L'action régulatrice hormonal progestérone-like et œstrogène-like des jeunes pousses ainsi que ses propriétés antispasmodiques relaxantes de l'utérus répondent parfaitement aux symptômes de l'endométriose. En effet, dans cette pathologie les muscles utérins ont tendance à être contractés par réponse à l'inflammation chronique qu'elle engendre, ainsi le framboisier pourrait constituer une thérapie efficace.

### 2.3.4 **Fleur Jaune, *Hypericum lanceolatum* (sommités fleuries inscrite à la Ph.Fr.)**

#### 2.3.4.1 Données taxonomiques

- **Classe** : Equisetopsida
- **Ordre** : Malpighiales
- **Famille** : *Hypericaceae*
- **Genre** : *Hypericum*
- **Espèce** : *Hypericum lanceolatum* Lam
- **Sous-espèce** : *lanceolatum*  
*angustifolium*



Figure 21 : Fleur jaune photographiée par Sophie Baranski au Grand-Bénard (Réunion)

#### 2.3.4.2 Origine et habitat <sup>212,213</sup>

Aussi faussement appelée Millepertuis créole ou Millepertuis lancéolé, la fleur jaune est endémique des régions tempérées et tropicales des îles de l'Océan Indien et plus précisément des Comores et des Mascareignes.

La sous-espèce *lanceolatum* pousse entre 550 et 1800 m d'altitude à La Réunion dans les végétations des rivières, des forêts secondaires et aux bords des sentiers. Tandis que la sous-espèce *angustifolium* est endémique de la Réunion et pousse dans une zone en plus haute altitude entre 1900 et 2400 m dans des forêts arborées et des zones pâturées.

#### 2.3.4.3 Description de la plante <sup>214,215</sup>

Arbrisseau ou arbuste de 1 à 7 m de haut (plus souvent 3 à 4 m), très ramifié dont les **fleurs** sont de 4 à 7 cm de diamètre, composé de 5 pétales de couleur or qui libère un parfum ressemblant au cumin. La floraison se fait de mars à décembre.

Ses **feuilles** sont simples, opposées avec ou sans nervures.

Les **fruits** sont des capsules pyramidales avec restes de stigmates et dont les fentes laissent voir de petites graines marrons.

Le **bois** de fleur jaune est très dur, lourd et rouge.

Son **écorce** laisse exsuder un suc gomme-résineux verdâtre appelé baume de fleurs jaunes.

On distingue les deux sous-espèces par leurs **feuilles** : *lanceolatum* est composée de 3 à 10 paires de nervures transversale tandis que *angustifolium* n'a pas de nervures transversales. On les distingue également par leurs styles qui n'ont pas la même longueur.

#### 2.3.4.4 Constituants chimiques principaux <sup>216</sup>

- Flavonoïdes (quercétine, isoquercétine et rutine)
- Phénols
- Flavanes
- Proanthocyanidols
- Coumarines
- Tanins galliques
- Saponosides
- 4 composés principaux retrouvés dans l'extrait méthanolique par RMN : acide bétulinique, 2,2',5,6'-tetrahydroxybenzophenone, 5-hydroxy-3-methoxyxanthone, -hydroxy-5-methoxyxanthone

#### 2.3.4.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions <sup>217,218</sup>

N.B. Les deux sous-espèces *Lanceolatum* et *Angustifolium* ont les mêmes propriétés.

Principalement décrite dans un des ouvrages de *Roger Lavergne*, la fleur jaune est d'abord connue pour être un **tonique** puissant, mais également un excellent **anti-inflammatoire** des intestins,

de l'estomac et des voies urinaires.

Également **dépurative**, elle draine les impuretés du sang par son action **veinotonique** et est utilisée dans les **dysménorrhées** mais aussi pour les femmes qui ont un cycle irrégulier.<sup>219</sup>

#### 2.3.4.6 Partie utilisée, formes d'utilisation et posologies <sup>220,221</sup>

Forme d'utilisation	Posologie
<b>Sommités fleuries fraîches ou sèches</b>	<u>Décoction</u> : 1 à 5 fleurs par tasse d'eau. En prévention, pour les futures dysménorrhées : chaque soir avant les règles. Pour les dysménorrhées et névralgies : 3 tasses par jour.

#### 2.3.4.7 Contre-indications et précautions d'emploi

Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en vue de ses propriétés emménagogues.

#### 2.3.4.8 Effets indésirables

Aucun connu.

#### 2.3.4.9 Interactions possibles

Aucune connue.

#### 2.3.4.10 Recommandations des autorités

Aucune connue.

#### 2.3.4.11 Synthèse

Les vertus antalgiques des sommités fleuries de la fleur jaune dans les dysménorrhées sont reconnues et pourraient être efficaces dans l'endométriose. D'autre part, ses actions stimulantes et anti-fatigue dans les pathologies chroniques constituent également un atout favorable dans l'accompagnement de cette pathologie en association avec ses propriétés hormonale, anti-inflammatoire et veinotonique.

## 2.4 Gemmothérapie

### 2.4.1 **Pommier Sauvage, *Malus sylvestris*** (bourgeons et boutons floraux) <sup>222</sup>

#### 2.4.1.1 Données taxonomiques

**Classe :** Equisetopsida  
**Ordre :** Rosales  
**Famille :** *Rosaceae*  
**Genre :** *Malus*  
**Espèce :** *Malus sylvestris*

#### 2.4.1.2 Origine et habitat

Arbuste ou petit arbre poussant dans les régions tempérées européennes, asiatiques et au nord de l'Amérique. Il vit en moyenne jusqu'à 80 ans.

#### 2.4.1.3 Description de la plante

Pouvant atteindre 10 m de haut dans des conditions optimales avec un feuillage dense et large, il se caractérise par des branches noueuses qui nécessite une taille régulière pour ceux qui seront cultivés.

Les feuilles sont alternes et simples avec un limbe ovale, un sommet pointu et une base arrondie et mesure de 5 à 12 cm de long et 3 à 6 cm de large. Le pétiole mesure 2 à 5 cm.

Les fleurs à symétrie pentamère sont blanche rosée à l'extérieur et blanc à l'intérieur, elles ont 5 pétales. C'est une espèce caduque à floraison printanière.

La pomme, le fruit, est un faux fruit c'est un réceptacle floral qui s'est développé avec l'ovaire et qui arrive à maturation entre juillet et octobre. Le vrai fruit est le cœur de la pomme (le trognon) contenant jusqu'à une dizaine de graines châtain foncé.

#### 2.4.1.4 Constituants chimiques principaux

- Acide p-coumarique et coumarinique, acide chlorogénique



Figure 22 : Illustration de *Malus Sylvestris* tiré du *Traité des Arbres et Arbustes que l'on cultive en France en pleine terre (1801–1819)* par Pierre-Joseph Redout

- Glucides (glucoside ériodictyol, ramnoside, arabinoside, xyloside de quercétine, diglucoside, galactoside, sorbitol, sucrose et glucose)
- Acides aminés
- Eléments méristématiques
- Biostimulines
- Auxines
- Cytokines
- Gibbérellines

#### 2.4.1.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions

N.B. Les propriétés pharmacologiques de *Malus sylvestris* sont communes à celles de *Malus communis (domestica)*. Les activités qui nous intéressent sont retrouvées aux niveaux des **boutons floraux** et des **bourgeons** de *Malus sylvestris*.

#### **Hormonale :**

Certaines substances présentes ont des similitudes structurelles avec l'estradiol et plus majoritairement avec la progestérone (progestérone-like).<sup>223</sup> Le bourgeon permettrait une **régularisation de la dégradation des hormones stéroïdes** (progestérone et œstrogène) en régulant leur précurseur, le cholestérol. Il empêche l'hyperœstrogénie due à la dégradation imparfaite des hormones stéroïdes en circulation et de ce fait augmenterait les effets de la progestérone. En partie, il réduirait le SPM et régulariserait le cycle menstruel en étant pris en seconde partie du cycle hormonal, en effet *Malus sylvestris* est plus spécifique à la phase progestéronique (14<sup>ème</sup> jour).

On retrouve également une **réactivation des fonctions du système glandulaire général**.

#### **Anti-inflammatoire :**

Il a également démontré des propriétés **anti-inflammatoire** et **antioxydante**, grâce à son principe actif la **phlorétine** avec des études menées notamment sur des pathologies inflammatoires endothéliale, intestinale et rénale. Ces études ont prouvé une diminution des **facteurs pro-inflammatoires** (TNF alpha, IL-6, prostaglandines, COX-2...) et des médiateurs non cytokiniques par une action macrophage de la phlorétine démontrée *in vivo* et *in vitro*. Son mécanisme est dû à une modification de plusieurs voies de signalisation de l'inflammation comme NF-kB et MAPK en autres.<sup>224</sup>

Le pommier possède également des propriétés **anti-fatigues** intenses.

#### 2.4.1.6 Partie utilisée, formes d'utilisation et posologies

Forme d'utilisation	Posologie
<b>Macérat glycérique dilué 1D</b>	50 à 150 gouttes, 1 à 2 fois par jour en dehors des repas, cures de 3 semaines renouvelées 3 fois avec interruption d'une semaine.

#### 2.4.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi <sup>225</sup>

Tout macérat est interdit aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants car il y a présence d'alcool.

Déconseillé en cas de cancer hormono-dépendant.

#### 2.4.1.8 Effets indésirables <sup>226</sup>

Hypersensibilité à la plante.

#### 2.4.1.9 Interactions possibles

Aucune connue.

#### 2.4.1.10 Recommandations des autorités

Le fruit, le bourgeon, la fleur, la feuille et la racine du pommier apparaissent dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires. <sup>227</sup>

#### 2.4.1.11 Synthèse

Les propriétés régulatrices hormonales du bourgeon macérat glycéric de *Malus Sylvestris* par son action progestérone-like et anti-hyper-oestrogénique ainsi que son action anti-inflammatoire font du pommier un complément anti-douleur parfait dans l'endométriose en ciblant les axes principaux de cette pathologie.

## 2.5 Aromathérapie

### 2.5.1 **Géranium Rosat, *Pelargonium x Asperum***



Figure 23 : Photos des fleurs et feuilles de Géranium Rosat <sup>228</sup>

#### 2.5.1.1 Données taxonomiques

- **Classe** : Equisetopsida
- **Ordre** : Geraniales
- **Famille** : *Geraniaceae*
- **Genre** : *Pelargonium*
- **Espèce** : *Pelargonium x asperum*

#### 2.5.1.2 Origine et habitat

Également appelé Géranium bourbon, *Pelargonium x asperum* est un cultivar, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une variété de plante obtenue en culture, généralement par sélection ou par croisement. Il est originaire d'Afrique du Sud, plus précisément de la région du Cap.

Les terres les plus favorables pour le cultiver sont les sols légers, peu acides, humides, perméables et sains. Depuis 1865, l'île de la Réunion en est le principal cultivateur, plus précisément dans les hauts aux environs des 800 m d'altitude.

#### 2.5.1.3 Description de la plante <sup>229</sup>

C'est un arbrisseau pouvant atteindre 1,4 m de haut et 1 m de diamètre. Ses feuilles persistantes

sont caractérisées par des poils, et sont froissées, molles et ont un fort parfum de rose.

Les fleurs sont petites blanches et pourpres, striées de rouge avec 5 pétales.

#### 2.5.1.4 Constituants chimiques principaux<sup>230</sup>

##### **Feuilles et tiges :**

- Alcools monoterpéniques (citronellol (18 à 26%), géraniol (12 à 20%), linalol (8 à 11%))
- Aldéhyde monoterpénique (géraniol)
- Cétone monoterpénique (isomenthone)
- Esters monoterpéniques (formiate de citronellyle, formiate de géranyle)
- Carbure sesquiterpénique (guaia 6-9 diene)

#### 2.5.1.5 Propriétés pharmacologiques et modes d'actions

L'usage de la plante est décrit dans la **médecine traditionnelle réunionnaise** dans les ouvrages de *Mr Roger Lavergne* ou ceux de *Jean Benoist*.

##### **Anti-inflammatoire :**

Des effets anti-inflammatoires des muqueuses de l'intestin et des ulcères gastriques ont été rapportés, cette activité a été évaluée au cours d'étude *in vivo* sur un œdème des pattes de souris en injectant de l'huile essentielle de géranium rosat, ce qui a eu pour conséquence une disparition de l'œdème.<sup>231</sup>

En 2017 le journal *Microbial Pathogenesis* publie une étude qui nous révèle que cette activité est possible grâce au **citronellol** et au **géraniol** qui composent l'huile essentielle de géranium. A savoir, dans cette étude les proportions de ces derniers sont respectivement de l'ordre de 18 et 14%.

<sup>232</sup>

Une autre étude plus récente, vise à tester le pouvoir antiarthritique de l'huile essentielle de géranium chez des rats par une technique de nanoencapsulation. Elle révèle une activité anti-inflammatoire et plus précisément une diminution de la migration des leucocytes et, entre autres, une régulation négative de l'interleukine-6 (**IL-6**) et du facteur de nécrose tumorale alpha (**TNF- $\alpha$** ). Pour rappel, on retrouve dans l'endométriose une augmentation de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  qui sont en

partie responsables de l'adhésion des cellules endométriosiques et de l'inflammation qu'elles génèrent.<sup>233,234,235</sup>

### **Antispasmodique :**

Des études réalisées par l'APLAMEDOM reconnaissent une activité antispasmodique, celle-ci a été testée de manière *in vitro* sur des muscles lisses d'iléon de cobaye.<sup>236</sup>

De surcroît, il a été observé les bienfaits des massages à l'aide de Géranium Rosat concernant les dysménorrhées, en effet une diminution du seuil de douleur est constatée cependant les mécanismes spécifiques de ce phénomène n'ont pas encore été élucidés.<sup>237</sup>

### **Régulatrice du système nerveux central (SNC) :**

Aussi bien en usage interne que local, le géranium rosat propose des propriétés apaisant les troubles de la nervosité et diminuant les fatigues profondes, le stress et la dépression.<sup>238</sup>

### **Antitumorale :**

Une autre étude s'est intéressée au potentiel anticancéreux et anti-inflammatoire du géranium rosat par des essais *in vivo* et *in vitro* de sa cytotoxicité, ce dernier agirait sur deux étapes principales du développement du cancer : l'angiogenèse et la prolifération cellulaire. Ainsi, il a été démontré un potentiel antitumoral sur les cancers métastatiques tels que les cancers métastatiques mammaire, gastrique et cutanée. L'huile essentielle testée contenait 26% de citronellol.<sup>239</sup>

### **Hormonale :**

Un des monoterpènes de l'HE de géranium, le **géraniol**, aurait la capacité de se lier aux **récepteurs oestrogéniques** lorsqu'il est présent en forte concentration. Ainsi, il pourrait affecter la sécrétion de GnRH et avoir un effet sur les syndromes prémenstruels. Cependant l'impact hormonal engendré est encore inconnu.<sup>240</sup>

### 2.5.1.6 Parties utilisées, formes d'utilisation et posologies <sup>241,242</sup>

Forme d'utilisation	Posologie
En association ou non avec une huile végétale et d'autre HE selon les propriétés recherchées.	
Usage <b>interne</b> (goutte sous la langue ou déposé sur un comprimé neutre) : Huile essentielle (HE) en association ou non avec une huile végétale et d'autre HE	<b>Endométriose</b> : 2 gouttes 3x/j, 5 J/semaine. <b>Règles hémorragiques</b> : 1 goutte, jusqu'à 5x/j pendant 1 à 2j.
Usage <b>externe</b> (en massage sur le bas du ventre) : pommade, huile essentielle	<b>SPM</b> : 2x/j pendant 3J avant les règles. <b>Endométriose</b> : Application sur le bas ventre 3x/j, 5J/semaine pendant 3 mois.

Exemple de mélange antispasmodique et antalgique décrit dans *le grand guide des huiles essentielles* de Fabienne Millet :

Pour 15 ml d'huile végétale de macadamia :

- 30 gouttes de géranium rosat
- 30 gouttes d'eucalyptus citronnée

Appliquer 10 à 20 gouttes du mélange sur l'abdomen 3 à 4x/j en début de cycle.

### 2.5.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi

Comme toutes les huiles essentielles, elle est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et aux enfants de moins de 6 ans.

### 2.5.1.8 Effets indésirables

L'huile essentielle de géranium rosat est bien tolérée au niveau cutané et des muqueuses. En usage interne il faut respecter les dosages recommandés. Hypersensibilité possible.

### 2.5.1.9 Interactions possibles

Par voie orale, risque possible d'interaction entre géraniol et d'autres médicaments qui modulent les récepteurs aux œstrogènes. En effet à forte dose le géraniol a montré une interaction

avec les récepteurs aux œstrogènes mais peu d'études existent à ce sujet. <sup>243</sup>

#### 2.5.1.10 Recommandations des autorités

Aucune donnée.

#### 2.5.1.11 Synthèse

Étant reconnu depuis plusieurs siècles dans les usages traditionnels, l'huile essentielle de géranium rosat offre des remèdes aux symptômes endométriosiques par sa polyvalence sur les maux aussi bien physiques que émotionnels. Son action antispasmodique est inscrite dans les traditions et depuis peu son action anti-inflammatoire commence à être confirmée grâce aux nouvelles études réalisées. Sa capacité à pouvoir venir en aide aux troubles de l'humeur est réellement un avantage et constitue une synergie de prise en charge.

## **2.6 Plantes compatibles avec les thérapies hormonales**

Parmi les plantes précédemment citées, aucune d'entre elles ne permet leur prise en association avec un traitement hormonal. En effet, étant donné que ces deux procédés de soulagement des symptômes de l'endométriose ciblent souvent les mêmes hormones, les risques d'interactions sont trop élevés et peuvent conduire à une augmentation ou une perte de l'effet recherché.

Pour cela, il existe des plantes capables de soulager les symptômes de l'endométriose sans interactions avec les traitements hormonaux de fond comme :

- Le rhizome de **curcuma** (*Curcuma longa*) : anti-inflammatoire, anti oxydant... <sup>244</sup>
- Le bourgeon, la feuille ou le fruit de **cassis** (*Ribes nigrum*) : anti-inflammatoire, cortisone-like... <sup>245</sup>
- La feuille ou la sommité fleurie de **mélisse** (*Melissa officinalis*) : antalgique, anxiolytique... <sup>246</sup>

Pour rappel, avant d'entreprendre une phytothérapie, l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire afin de fournir des informations au sujet des interactions existantes.

## **Conclusion :**

La phytothérapie, appliquée de manière scientifique et rationnelle, peut offrir des perspectives prometteuses pour la prise en charge de l'endométriose. En effet, au terme de cette étude approfondie, de nombreuses plantes ont montré, en autres, des propriétés anti-inflammatoires, hormonales, antispasmodiques et antitumorales qui pourraient être utiles dans cette maladie.

Ainsi, après avoir évalué l'efficacité et la sécurité de ces plantes, en plus de leur compatibilité avec nos connaissances actuelles de la maladie, nous pourrions tirer profit des vertus qu'elles nous offrent. Cependant, il est crucial de souligner la nécessité d'une approche individualisée. Ce qui fonctionne pour une femme peut ne pas fonctionner pour une autre, en raison des différents facteurs de risques propres à chacun.

En somme, bien que notre compréhension de l'endométriose ait beaucoup évolué depuis les premières descriptions de "tumeurs menstruelles", il reste encore beaucoup à apprendre sur cette pathologie complexe et courante. Malgré les avancées modernes de la médecine, de nombreuses patientes continuent de rechercher des alternatives moins invasives et plus naturelles pour gérer les symptômes et améliorer leur qualité de vie. Ainsi, la pharmacie peut jouer un véritable rôle de soutien pour ces femmes en diversifiant les produits phytothérapeutiques disponibles ainsi que leurs formes.

Pour finir, la phytothérapie s'est avérée être une solution prometteuse pour la prise en charge de l'endométriose, offrant un espoir aux millions de femmes qui souffrent de cette maladie. Alors que nous progressons dans cette nouvelle ère de médecine intégrative, la collaboration entre les praticiens traditionnels et modernes est cruciale pour offrir les meilleures options de soins à nos patients. La nature, avec sa richesse en composés bioactifs, continue de nous rappeler qu'elle détient peut-être les clés de nombreuses solutions médicales que nous recherchons.

## Annexes :

### Endometriosis Health Profile 5 : <sup>247</sup>

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

#### PARTIE 1

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

#### PARTIE 2

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

# ENDOMETRIOSIS HEALTH PROFILE QUESTIONNAIRE (EHP-30)

## PART 1: CORE QUESTIONNAIRE

DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
1. Been unable to go to social events because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
2. Been unable to do jobs around the home because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
3. Found it difficult to stand because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
4. Found it difficult to sit because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
5. Found it difficult to walk because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
6. Found it difficult to exercise or do the leisure activities you would like to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
7. Lost your appetite and/or been unable to eat because of the pain?	<input type="checkbox"/>				

Please check that you have **ticked one box for each question** before moving onto the next page.

**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8. Been unable to sleep properly because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
9. Had to go to bed/lie down because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
10. Been unable to do the things you want to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>				
11. Felt unable to cope with the pain?	<input type="checkbox"/>				
12. Generally felt unwell?	<input type="checkbox"/>				
13. Felt frustrated because your symptoms are not getting better?	<input type="checkbox"/>				
14. Felt frustrated because you are not able to control your symptoms?	<input type="checkbox"/>				

Please check that you have **ticked one box for each question** before moving onto the next page.

**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15. Felt unable to forget your symptoms?	<input type="checkbox"/>				
16. Felt as though your symptoms are ruling your life?	<input type="checkbox"/>				
17. Felt your symptoms are taking away your life?	<input type="checkbox"/>				
18. Felt depressed?	<input type="checkbox"/>				
19. Felt weepy/tearful?	<input type="checkbox"/>				
20. Felt miserable?	<input type="checkbox"/>				
21. Had mood swings?	<input type="checkbox"/>				
22. Felt bad tempered or short tempered?	<input type="checkbox"/>				

Please check that you have ***ticked one box for each question*** before moving onto the next page.

**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23. Felt violent or aggressive?	<input type="checkbox"/>				
24. Felt unable to tell people how you feel?	<input type="checkbox"/>				
25. Felt others do not understand what you are going through?	<input type="checkbox"/>				
26. Felt as though others think you are moaning?	<input type="checkbox"/>				
27. Felt alone?	<input type="checkbox"/>				
28. Felt frustrated as you cannot always wear the clothes you would choose?	<input type="checkbox"/>				
29. Felt your appearance has been affected?	<input type="checkbox"/>				
30. Lacked confidence?	<input type="checkbox"/>				

Please check that you have ***ticked one box for each question.***

## **Bibliographie :**

- <sup>1</sup> Kamina P, *Anatomie clinique, tome 4 : Organes urinaires et génitaux, pelvis et coupes du tronc*, Maloine, 2006.
- <sup>2</sup> « Généralités sur l'appareil génital féminin - », consulté le 13 septembre 2023, <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>.
- <sup>3</sup> *L'appareil génital féminin*, s. d., s. d., <https://clemedicine.com/13-lappareil-genital-feminin/>.
- <sup>4</sup> Sylviane Lortet, « Physiologie de la reproduction, enseignement master 1 Pharmacie Marseille », 2021 2020.
- <sup>5</sup> Lortet.
- <sup>6</sup> Stefania Greco et al., « Phytoprogestins: Unexplored Food Compounds with Potential Preventive and Therapeutic Effects in Female Diseases », *Nutrients* 13, n° 12 (décembre 2021): 4326, <https://doi.org/10.3390/nu13124326>.
- <sup>7</sup> « Endométriose · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 26 février 2023, <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>.
- <sup>8</sup> M. Canis et al., « Endométriose et douleur », *Douleur et Analgésie* 20, n° 3 (septembre 2007): 141-49, <https://doi.org/10.1007/s11724-007-0049-0>.
- <sup>9</sup> « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique », consulté le 13 avril 2023, [http://lib3.dss.go.th/fulltext/scan\\_ebook/j.of\\_pharma\\_1954\\_v6\\_n11.pdf](http://lib3.dss.go.th/fulltext/scan_ebook/j.of_pharma_1954_v6_n11.pdf).
- <sup>10</sup> « Conférence Dr GUERIN Violaine : Endométriose et violences sexuelles 08/01/2019 », s. d.
- <sup>11</sup> « Quelles sont les grandes dates de l'histoire de l'endométriose ? », consulté le 27 juillet 2023, <https://www.lyv.app/questions-reponses/quelles-sont-les-grandes-dates-de-lhistoire-de-lendometriose>.
- <sup>12</sup> to45i\_marina, « Histoire de l'endométriose », *S-Endo* (blog), 12 mai 2020, <https://s-endo.ch/dou-vient-lendometriose/>.
- <sup>13</sup> « Quelles sont les grandes dates de l'histoire de l'endométriose ? »
- <sup>14</sup> Craig A. Witz, « Pathogenesis of Endometriosis », *Gynecologic and Obstetric Investigation* 53, n° Suppl. 1 (2002): 52-62, <https://doi.org/10.1159/000049425>.
- <sup>15</sup> Nadja Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis: An Interdisciplinary Approach », *Seminars in Immunopathology* 29, n° 2 (1 juin 2007): 193-210, <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0077-0>.
- <sup>16</sup> « An Overview of Retrograde Menstruation », Verywell Health, consulté le 17 septembre 2023, <https://www.verywellhealth.com/retrograde-menstruation-overview-4685604>.
- <sup>17</sup> Mariana Robalo Cordeiro, Carlota Anjinho Carvalhos, et Margarida Figueiredo-Dias, « The Emerging Role of Menstrual-Blood-Derived Stem Cells in Endometriosis », *Biomedicines* 11, n° 1

---

(janvier 2023): 39, <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010039>.

<sup>18</sup> John A. Sampson, « Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation », *The American Journal of Pathology* 3, n° 2 (mars 1927): 93-110.43.

<sup>19</sup> Witz, « Pathogenesis of Endometriosis ».

<sup>20</sup> P. C. Cassina et al., « Catamenial Hemoptysis. Diagnosis with MRI », *Chest* 111, n° 5 (mai 1997): 1447-50, <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1447>.

<sup>21</sup> G. Levander et P. Normann, « The Pathogenesis of Endometriosis », *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 34, n° 4 (1955): 366-98, <https://doi.org/10.3109/00016345509158287>.

<sup>22</sup> Witz, « Pathogenesis of Endometriosis ».

<sup>23</sup> « Qu'est ce que l'Endométriose », Association EndoFrance, consulté le 31 juillet 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>.

<sup>24</sup> G. R. Schrodt, M. O. Alcorn, et J. Ibanez, « Endometriosis of the Male Urinary System: A Case Report », *The Journal of Urology* 124, n° 5 (novembre 1980): 722-23, [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55627-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55627-x).

<sup>25</sup> Witz, « Pathogenesis of Endometriosis ».

<sup>26</sup> Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis ».

<sup>27</sup> Witz, « Pathogenesis of Endometriosis ».

<sup>28</sup> Martin J. Quinn, « Endometriosis: The Consequence of Uterine Denervation–Reinnervation », *Archives of Gynecology and Obstetrics* 284, n° 6 (1 décembre 2011): 1423-29, <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2063-y>.

<sup>29</sup> « Idées reçues sur l'endométrieose », Le Cavalier Bleu, consulté le 31 juillet 2023, <http://www.lecavalierbleu.com/livre/idees-recues-lendometriose-2/>.

<sup>30</sup> « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique ».

<sup>31</sup> « Endométriose digestive », Centre Lyonnais de Chirurgie Digestive, 25 juin 2019, <https://www.chirurgien-digestif.com/endometriose-digestive>.

<sup>32</sup> « Les types d'endométrieose • IFEM Endo », IFEM Endo, consulté le 2 août 2023, <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-types-dendometriose/>.

<sup>33</sup> Adrien Morcuende, « Dossier : L'endométrieose • Réseau CHU », *Réseau CHU* (blog), 21 juin 2022, <https://www.reseau-chu.org/article/dossier-l-endometriose/>.

<sup>34</sup> Serdar E Bulun et al., « Mechanisms of Excessive Estrogen Formation in Endometriosis », *Journal of Reproductive Immunology* 55, n° 1 (1 mai 2002): 21-33, [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(01\)00132-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(01)00132-2).

<sup>35</sup> « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique ».

<sup>36</sup> « Conférence Dr GUERIN Violaine : Endométriose et violences sexuelles 08/01/2019 ».

- 
- <sup>37</sup> « Qu'est ce que l'Endométriose », Association EndoFrance, consulté le 31 juillet 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>.
- <sup>38</sup> « L'endométriose : des réponses à vos questions HUG », consulté le 7 août 2023, <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/gyneco/document/endometriose.pdf>.
- <sup>39</sup> M. Nisolle, F. Casanas-Roux, et J. Donnez, « Early-Stage Endometriosis: Adhesion and Growth of Human Menstrual Endometrium in Nude Mice », *Fertility and Sterility* 74, n° 2 (août 2000): 306-12, [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00601-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00601-4).
- <sup>40</sup> Witz, « Pathogenesis of Endometriosis ».
- <sup>41</sup> Yasuko Sakamoto et al., « Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Interleukin-8 (IL-8) Expression in Endometriotic Stromal Cells, Probably through Nuclear Factor-Kappa B Activation: Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment Reduced IL-8 Expression », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, n° 2 (février 2003): 730-35, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020666>.
- <sup>42</sup> Kathy L. Sharpe-Timms et al., « Endometriotic Haptoglobin Binds to Peritoneal Macrophages and Alters Their Function in Women with Endometriosis », *Fertility and Sterility* 78, n° 4 (1 octobre 2002): 810-19, [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03317-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03317-4).
- <sup>43</sup> Aude Béliard et al., « Adhesion of Endometrial Cells Labeled with 111Indium-Tropolonate to Peritoneum: A Novel in Vitro Model to Study Endometriosis », *Fertility and Sterility* 79 Suppl 1 (mars 2003): 724-29, [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04819-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04819-7).
- <sup>44</sup> A. Béliard et al., « Localization of Laminin, Fibronectin, E-Cadherin, and Integrins in Endometrium and Endometriosis », *Fertility and Sterility* 67, n° 2 (février 1997): 266-72, [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81909-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81909-7).
- <sup>45</sup> R. Gaetje et al., « Nonmalignant Epithelial Cells, Potentially Invasive in Human Endometriosis, Lack the Tumor Suppressor Molecule E-Cadherin », *The American Journal of Pathology* 150, n° 2 (février 1997): 461-67.
- <sup>46</sup> Ismail Biyik, Uzeyir Kalkan, et Sercan Simsek, « The Deep Infiltrating Endometriosis Tissue Has Lower T-Cadherin, E-Cadherin, Progesterone Receptor and Oestrogen Receptor than Endometrioma Tissue », *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 60, n° 6 (novembre 2021): 1059-65, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.09.017>.
- <sup>47</sup> D. W. Cramer et al., « The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise », *JAMA* 255, n° 14 (11 avril 1986): 1904-8.
- <sup>48</sup> Bulun et al., « Mechanisms of Excessive Estrogen Formation in Endometriosis ».
- <sup>49</sup> Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis ».
- <sup>50</sup> Bulun et al., « Mechanisms of Excessive Estrogen Formation in Endometriosis ».
- <sup>51</sup> M. L. Casey, P. C. MacDonald, et S. Andersson, « 17 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type

---

2: Chromosomal Assignment and Progesterone Regulation of Gene Expression in Human Endometrium », *The Journal of Clinical Investigation* 94, n° 5 (novembre 1994): 2135-41, <https://doi.org/10.1172/JCI117569>.

<sup>52</sup> Fritz Wieser et al., « PROGINS Receptor Gene Polymorphism Is Associated with Endometriosis », *Fertility and Sterility* 77, n° 2 (février 2002): 309-12, [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02984-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02984-3).

<sup>53</sup> G. R. Attia et al., « Progesterone Receptor Isoform A but Not B Is Expressed in Endometriosis », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, n° 8 (août 2000): 2897-2902, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6739>.

<sup>54</sup> Serdar E Bulun et al., « Mechanisms of Excessive Estrogen Formation in Endometriosis », *Journal of Reproductive Immunology* 55, n° 1 (1 mai 2002): 21-33, [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(01\)00132-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(01)00132-2).

<sup>55</sup> Fujishita A et al., « Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study », *Fertility and sterility* 67, n° 5 (mai 1997), [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81397-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81397-0).

<sup>56</sup> Fujishita A et al., « Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study », *Fertility and sterility* 67, n° 5 (mai 1997), [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81397-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81397-0).

<sup>57</sup> Soo-Young Lee, Yu-Jin Koo, et Dae-Hyung Lee, « Classification of endometriosis », *Yeungnam University Journal of Medicine* 38, n° 1 (7 août 2020): 10-18, <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444>.

<sup>58</sup> « Les types d'endométriose • IFEM Endo ».

<sup>59</sup> V. Bourlev et al., « The Relationship between Microvessel Density, Proliferative Activity and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-A and Its Receptors in Eutopic Endometrium and Endometriotic Lesions », *Reproduction (Cambridge, England)* 132, n° 3 (septembre 2006): 501-9, <https://doi.org/10.1530/rep.1.01110>.

<sup>60</sup> M. Nisolle et al., « Pathogenèse de l'endométriose », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35, n° 9 (septembre 2007): 898-903, <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.07.021>.

<sup>61</sup> Annisah Zahrah et al., « mRNA Expression and DNA Methylation Level of the MMP-2 Gene in Peritoneal Endometriosis », *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 71(Suppl 2), n° 2 (février 2021): S112-15.

<sup>62</sup> « [The importance of angiogenesis for the pathogenesis of endometriosis] - PubMed », consulté le 9 août 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14505257/>.

<sup>63</sup> Nisolle et al., « Pathogenèse de l'endométriose ».

<sup>64</sup> « Les types d'endométriose • IFEM Endo ».

- 
- <sup>65</sup> Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis ».
- <sup>66</sup> Arghya Wicaksana et al., « Comparative Study of BAX/BcL2 Expression Ratio in Menstrual Blood between Endometriosis Women and Women without Endometriosis », *Asian Journal of Health Research* 2, n° 1 (8 mars 2023): 34-37, <https://doi.org/10.55561/ajhr.v2i1.83>.
- <sup>67</sup> José Lourenço Reis et al., « Natural Killer Cell Receptors and Endometriosis: A Systematic Review », *International Journal of Molecular Sciences* 24, n° 1 (25 décembre 2022): 331, <https://doi.org/10.3390/ijms24010331>.
- <sup>68</sup> « Endométriose : un test révolutionnaire pour diagnostiquer la maladie », *Sciences et Avenir*, 11 février 2022, [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/gyneco/endometrioise-un-test-rapide-revolutionnaire-pour-diagnostiquer-la-maladie\\_161369](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/gyneco/endometrioise-un-test-rapide-revolutionnaire-pour-diagnostiquer-la-maladie_161369).
- <sup>69</sup> « La voie MAP kinase », *Le Quotidien du Médecin*, consulté le 8 août 2023, <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/cancerologie/la-voie-map-kinase>.
- <sup>70</sup> Donald P. Braun et al., « Quantitative Expression of Apoptosis-Regulating Genes in Endometrium from Women with and without Endometriosis », *Fertility and Sterility* 87, n° 2 (1 février 2007): 263-68, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.026>.
- <sup>71</sup> Sofiane Bendifallah et al., « MicroRNome Analysis Generates a Blood-Based Signature for Endometriosis », *Scientific Reports* 12, n° 1 (8 mars 2022): 1-13, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07771-7>.
- <sup>72</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique », Édition professionnelle du Manuel MSD, consulté le 2 août 2023, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%20cologie-et-obst%20trique/endom%20triose/endom%20triose>.
- <sup>73</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique ».
- <sup>74</sup> « Lutter contre la douleur, les AINS - Ros Wood », Association EndoFrance, consulté le 7 août 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometrioise/experiences-temoignages-patientes/lutter-contre-la-douleur-les-ains-temoignage-ros-wood/>.
- <sup>75</sup> « Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications - PubMed », consulté le 9 août 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172113/>.
- <sup>76</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».
- <sup>77</sup> « echelle-EVA.pdf », consulté le 13 août 2023, <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Pages/patients-visiteurs/Engagements-du-CHU/CLUD/Echelles/echelle-EVA.pdf>.
- <sup>78</sup> L. Paris et al., « Dysménorrhées », *EMC - Gynécologie* 3, n° 3 (janvier 2008): 1-10, [https://doi.org/10.1016/S0246-1064\(08\)43802-1](https://doi.org/10.1016/S0246-1064(08)43802-1).
- <sup>79</sup> « Qu'est ce que l'Endométriose ».
- <sup>80</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».

- 
- <sup>81</sup> « Douleur et endométriose l'Avancée Aix-en-Provence », L'Avancée | Centre gynécologique médico-chirurgical | Aix-en-Provence, consulté le 19 août 2023, <https://www.centre-gynecologique-lavancee.com/specialites/douleurs-pelviennes/douleur-et-endometriose/>.
- <sup>82</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS » (St Pierre (Réunion), mars 2023).
- <sup>83</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».
- <sup>84</sup> « Idées reçues sur l'endométriose », Le Cavalier Bleu, consulté le 31 juillet 2023, <http://www.lecavalierbleu.com/livre/idees-recues-lendometriose-2/>.
- <sup>85</sup> « Règles douloureuses et Endométriose • Association EndoFrance », Association EndoFrance, consulté le 7 août 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/regles-douloureuses/>.
- <sup>86</sup> « Infertilité et endométriose • Association EndoFrance », Association EndoFrance, consulté le 7 août 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/infertilite/>.
- <sup>87</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique ».
- <sup>88</sup> Yiqin Zhang et al., « Exosomal microRNAs in Tubal Fluid May Be Involved in Damage to Tubal Reproductive Function Associated with Tubal Endometriosis », *Reproductive Biomedicine Online*, 23 juin 2023, 103249, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.06.004>.
- <sup>89</sup> P. Jha et al., « In Vitro Sperm Phagocytosis by Human Peritoneal Macrophages in Endometriosis-Associated Infertility », *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)* 36, n° 4 (octobre 1996): 235-37, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00169.x>.
- <sup>90</sup> Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis ».
- <sup>91</sup> « Infertilité et Endometriose », 30 avril 2021, <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/referentiels-endometriose/infertilite-et-endometriose>.
- <sup>92</sup> « Infertilité et endométriose • Association EndoFrance ».
- <sup>93</sup> « L'endométriose : des réponses à vos questions HUG ».
- <sup>94</sup> Tariverdian et al., « Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis ».
- <sup>95</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».
- <sup>96</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique ».
- <sup>97</sup> « Qu'est ce que l'Endométriose ».
- <sup>98</sup> « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique ».
- <sup>99</sup> Rama Saha et al., « Heritability of Endometriosis », *Fertility and Sterility* 104, n° 4 (octobre 2015): 947-52, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>.
- <sup>100</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS ».
- <sup>101</sup> Paris et al., « Dysménorrhées ».

- 
- <sup>102</sup> Arman Arab et al., « Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies », *Nutrition Journal* 21, n° 1 (22 septembre 2022): 58, <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00812-x>.
- <sup>103</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS ».
- <sup>104</sup> Sherry E. Rier, « The Potential Role of Exposure to Environmental Toxicants in the Pathophysiology of Endometriosis », *Annals of the New York Academy of Sciences* 955, n° 1 (2002): 201-12, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02781.x>.
- <sup>105</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS ».
- <sup>106</sup> Graziella Cara, « Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches », *Salle de presse de l'Inserm* (blog), 30 avril 2019, <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>.
- <sup>107</sup> Cara.
- <sup>108</sup> C. Balbi et al., « Influence of Menstrual Factors and Dietary Habits on Menstrual Pain in Adolescence Age », *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 91, n° 2 (août 2000): 143-48, [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(99\)00277-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00277-8).
- <sup>109</sup> Chi-Mou Juang et al., « Impact of Pregnancy on Primary Dysmenorrhea », *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 92, n° 3 (mars 2006): 221-27, <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.12.006>.
- <sup>110</sup> « Conférence Dr GUERIN Violaine : Endométriose et violences sexuelles 08/01/2019 ».
- <sup>111</sup> Maren Goeckenjan et al., « Life-Time Experience of Violence as a Risk Factor for Symptomatic Endometriosis », *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 44, n° 1 (décembre 2023): 2240007, <https://doi.org/10.1080/0167482X.2023.2240007>.
- <sup>112</sup> C. Liebermann et al., « Maltreatment during Childhood: A Risk Factor for the Development of Endometriosis? », *Human Reproduction (Oxford, England)* 33, n° 8 (1 août 2018): 1449-58, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey111>.
- <sup>113</sup> « Le stress oxydatif, nouvelle cible contre l'endométriose · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 7 septembre 2023, <https://www.inserm.fr/actualite/stress-oxydatif-nouvelle-cible-contre-endometriose/>.
- <sup>114</sup> « Endométriose ».
- <sup>115</sup> « Prise en charge de l'endométriose », Haute Autorité de Santé, consulté le 15 août 2023, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose).
- <sup>116</sup> « Évaluer la qualité de vie en cas d'endométriose », Santé.fr, 24 mai 2022, <https://www.sante.fr/endometriose/evaluer-la-qualite-de-vie-en-cas-dendometriose>.
- <sup>117</sup> « Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) – Strokengine », consulté le 15 août 2023, <https://strokengine.ca/fr/assessments/medical-outcomes-study-short-form-36-sf-36/>.

- 
- <sup>118</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique ».
- <sup>119</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS ».
- <sup>120</sup> « Comment se déroule une cœlioscopie (ou laparoscopie) ? », consulté le 13 août 2023, <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coelioscopie>.
- <sup>121</sup> « Endométriose ».
- <sup>122</sup> « Endométriose ».
- <sup>123</sup> Bendifallah et al., « MicroRNome Analysis Generates a Blood-Based Signature for Endometriosis ».
- <sup>124</sup> « VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin - VIDAL », consulté le 24 août 2023, <https://www.vidal.fr/>.
- <sup>125</sup> « Traitement de l'endométriose », consulté le 23 août 2023, <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>.
- <sup>126</sup> « Lutter contre la douleur, les AINS - Ros Wood ».
- <sup>127</sup> « LUNA-Endométriose - Blog - La douleur neuropathique », *Luna* (blog), consulté le 19 août 2023, <https://www.luna-endometriose.com/blog/douleurs/le-traitement-de-la-douleur-neuropathique/>.
- <sup>128</sup> « Endométriose · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 26 février 2023, <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>.
- <sup>129</sup> « Traitement de l'endométriose ».
- <sup>130</sup> Ally Murji et al., « Use of Dienogest in Endometriosis: A Narrative Literature Review and Expert Commentary », *Current Medical Research and Opinion* 36, n° 5 (mai 2020): 895-907, <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>.
- <sup>131</sup> « DiénoGEST : substance active à effet thérapeutique », VIDAL, consulté le 19 août 2023, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dienogest-21941.html>.
- <sup>132</sup> « Quels sont les traitements de l'endométriose ? | Association EndoFrance », consulté le 19 août 2023, <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/traitements-endometriose/>.
- <sup>133</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».
- <sup>134</sup> Sakamoto et al., « Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Interleukin-8 (IL-8) Expression in Endometriotic Stromal Cells, Probably through Nuclear Factor-Kappa B Activation ».
- <sup>135</sup> « DANATROL (danazol) », Haute Autorité de Santé, consulté le 30 août 2023, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3067162/fr/danatrol-danazol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067162/fr/danatrol-danazol).
- <sup>136</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur »; « L'endométriose : des réponses à vos questions HUG ».
- <sup>137</sup> « Traitement de l'endométriose ».
- <sup>138</sup> « ASSPRO scientifique, chirurgie de l'endométriose », consulté le 23 août 2023,

---

<https://www.ch-denain.fr/fichs/16050.pdf>.

<sup>139</sup> Jason Abbott et al., « Laparoscopic Excision of Endometriosis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial », *Fertility and Sterility* 82, n° 4 (octobre 2004): 878-84,

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.046>.

<sup>140</sup> « Endométriose · Inserm, La science pour la santé ».

<sup>141</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».

<sup>142</sup> « Endométriose - Gynécologie et obstétrique ».

<sup>143</sup> Canis et al., « Endométriose et douleur ».

<sup>144</sup> « L'endométrieose : des réponses à vos questions HUG ».

<sup>145</sup> « Les récurrences d'endométrieose après un traitement chirurgical », Santé.fr, 4 juillet 2022,

<https://www.sante.fr/endometriose/les-recidives-dendometriose-apres-un-traitement-chirurgical>.

<sup>146</sup> Cara, « Fertilité, endométriose ».

<sup>147</sup> « Prise en charge de l'endométrieose ».

<sup>148</sup> « Utilisation d'ondes HIFU pour traiter l'endométrieose | Actualité | Hospices Civils de Lyon - CHU de Lyon », consulté le 23 août 2023, <https://www.chu-lyon.fr/utilisation-dondes-hifu-pour-traiter-lendometriose>.

<sup>149</sup> « Quels sont les traitements de l'endométrieose ? | Association EndoFrance ».

<sup>150</sup> Hugh S. Taylor et al., « Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 1 (6 juillet 2017): 28-40,

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>.

<sup>151</sup> « Prise en charge médicamenteuse de l'endométrieose », 26 avril 2021,

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

<sup>152</sup> @NatGeoFrance, « L'endométrieose est-elle causée par une bactérie ? », National Geographic, 24 juillet 2023, <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/recherche-gynecologie-endometriose-est-elle-causee-par-une-bacterie>.

<sup>153</sup> Ayako Muraoka et al., « Fusobacterium Infection Facilitates the Development of Endometriosis through the Phenotypic Transition of Endometrial Fibroblasts », *Science Translational Medicine* 15, n° 700 (14 juin 2023): eadd1531, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.add1531>.

<sup>154</sup> Peter Von Theobald, « Conférence Endomarch 2023 par l'association MEMS ».

<sup>155</sup> « Traitement de l'endométrieose ».

<sup>156</sup> « LUNA-Endométriose - Blog - La douleur neuropathique ».

<sup>157</sup> Jesse Lo Verme et al., « The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide », *Molecular Pharmacology* 67, n° 1 (janvier 2005): 15-19, <https://doi.org/10.1124/mol.104.006353>.

- 
- <sup>158</sup> Fabienne Millet, *Le grand guide des huiles essentielles*, Broché, 2015.
- <sup>159</sup> Danièle Festy, *Ma bible des huiles essentielles*, 2008.
- <sup>160</sup> « Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles », ANSM, consulté le 24 juillet 2023, <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>.
- <sup>161</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*, Amyris, 2018.
- <sup>162</sup> Herbalgem, « Catalogue gemmothérapie concentrée », 2023.
- <sup>163</sup> « Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance », consulté le 26 juillet 2023, [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922).
- <sup>164</sup> « Accueil », ANSM, consulté le 26 juillet 2023, <https://ansm.sante.fr/>.
- <sup>165</sup> « INPN - Données et outils », consulté le 24 août 2023, <https://inpn.mnhn.fr/accueil/donnees-referentiels>.
- <sup>166</sup> « Liste A des plantes medicinales utilisees traditionnellement.pdf », consulté le 20 juillet 2023, <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>.
- <sup>167</sup> Pierre Joly, « Fondation pour la Recherche Médicale », s. d.
- <sup>168</sup> Matthew Dean et al., « The Flavonoid Apigenin Is a Progesterone Receptor Modulator with In Vivo Activity in the Uterus », *Hormones and Cancer* 9, n° 4 (1 août 2018): 265-77, <https://doi.org/10.1007/s12672-018-0333-x>.
- <sup>169</sup> Ensiyeh Jenabi et Bita Fereidoony, « Effect of Achillea Millefolium on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial », *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 28, no 5 (octobre 2015): 402-4, <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.12.008>.
- <sup>170</sup> « Commission Européenne Achillea millefolium », consulté le 7 septembre 2023, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32022D1316>.
- <sup>171</sup> Arthur S. Goldberg et al., « Isolation of the Anti-Inflammatory Principles from Achillea Millefolium (Compositae) », *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58, n° 8 (août 1969): 938-41, <https://doi.org/10.1002/jps.2600580805>.
- <sup>172</sup> Jae Young Cho et al., « Amelioration of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Oral Administration of  $\beta$ -Caryophyllene, a Sesquiterpene », *Life Sciences* 80, n° 10 (13 février 2007): 932-39, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.11.038>.
- <sup>173</sup> Stefano Dall'Acqua et al., « Vasoprotective Activity of Standardized Achillea Millefolium Extract », *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 18, n° 12 (15 septembre 2011): 1031-36, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.05.005>.
- <sup>174</sup> Christophe BERNARD, « L'Achillée millefeuille (Achillea millefolium) », AltheaProvence, 595

- 
- avril 2019, <https://www.altheaprovence.com/achillee-millefeuille-achillea-millefolium/>.
- 175 « Commission Européenne Achillea millefolium ».
- 176 « Achillée Millefeuille - Bienfaits, Utilisation, Posologie, Astuces », <https://www.passeportsante.net/>, 31 décembre 2011, [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=achillee\\_millefeuille\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=achillee_millefeuille_ps).
- 177 Nurettin Ozgur Dogan, Yunsur Cevik, et Gul Pamukcu Gunaydin, « An Unexpected Anticholinergic Effect due to Yarrow (Achillea millefolium) », *Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports* 4, no 3 (2013): 89-91, <https://doi.org/10.5505/jaemcr.2013.55477>.
- 178 « Commission Européenne Achillea millefolium ».
- 179 « Gattilier - Phytothérapie », VIDAL, consulté le 8 avril 2023, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>; Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*, Amyris, 2018.
- <sup>180</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>181</sup> « Gattilier - Phytothérapie »; W. Wuttke et al., « Chaste Tree (Vitex Agnus-Castus) – Pharmacology and Clinical Indications », *Phytomedicine* 10, n° 4 (janvier 2003): 348-57, <https://doi.org/10.1078/094471103322004866>; Ceci Mendes et al., « Narrative Review of Vitex Agnus-Castus in Symptoms in Gynecology », *Revista Da Associação Médica Brasileira* 68 (13 mai 2022): 716-19, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220174>; Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>182</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>183</sup> W. Wuttke et al., « Chaste Tree (Vitex Agnus-Castus) – Pharmacology and Clinical Indications », *Phytomedicine* 10, n° 4 (janvier 2003): 348-57, <https://doi.org/10.1078/094471103322004866>.
- <sup>184</sup> Ceci Mendes et al., « Narrative Review of Vitex Agnus-Castus in Symptoms in Gynecology », *Revista Da Associação Médica Brasileira* 68 (13 mai 2022): 716-19, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220174>.
- <sup>185</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>186</sup> A. Milewicz et al., « [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study] », *Arzneimittel-Forschung* 43, n° 7 (juillet 1993): 752-56.

- 
- <sup>187</sup> Jean-Jacques Dugoua et al., « SAFETY AND EFFICACY OF CHASTETREE (Vitex Agnus-Castus) DURING PREGNANCY AND LACTATION », *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 15, n° 1 (2008), <https://jptcp.com>.
- <sup>188</sup> Muséum national d'Histoire naturelle, « Vitex agnus-castus L., 1753 - Vitex gattilier, Gattilier, Poivre sauvage, Agneau chaste, Poivre des moines, Arbre au poivre », Inventaire National du Patrimoine Naturel, consulté le 8 avril 2023, [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/129914](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/129914).
- <sup>189</sup> R Schellenberg, « Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study », *BMJ* 322, n° 7279 (20 janvier 2001): 134-37, <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7279.134>.
- <sup>190</sup> H. Jarry et al., « In Vitro Prolactin but Not LH and FSH Release Is Inhibited by Compounds in Extracts of Agnus Castus: Direct Evidence for a Dopaminergic Principle by the Dopamine Receptor Assay », *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 102, n° 06 (15 juillet 2009): 448-54, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211317>.
- <sup>191</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>192</sup> Yu-Jie Li et al., « Flavonoids Casticin and Chrysosplenol D from Artemisia Annu L. Inhibit Inflammation in Vitro and in Vivo », *Toxicology and Applied Pharmacology* 286, n° 3 (1 août 2015): 151-58, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.04.005>.
- <sup>193</sup> B. Meier et al., « Pharmacological Activities of Vitex Agnus-Castus Extracts in Vitro », *Phytomedicine* 7, n° 5 (1 octobre 2000): 373-81, [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80058-6](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80058-6).
- <sup>194</sup> Emad Khalilzadeh et al., « Antinociceptive Effects, Acute Toxicity and Chemical Composition of Vitex Agnus-Castus Essential Oil », *Avicenna Journal of Phytomedicine* 5, n° 3 (2015): 218-30.
- <sup>195</sup> Murad Atmaca, Selahattin Kumru, et Ertan Tezcan, « Fluoxetine versus Vitex Agnus Castus Extract in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder », *Human Psychopharmacology* 18, n° 3 (avril 2003): 191-95, <https://doi.org/10.1002/hup.470>.
- <sup>196</sup> J. Liu et al., « Isolation of Linoleic Acid as an Estrogenic Compound from the Fruits of Vitex Agnus-Castus L. (Chaste-Berry) », *Phytomedicine* 11, n° 1 (1 janvier 2004): 18-23, <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00331>.
- <sup>197</sup> « Gattilier - Phytothérapie », VIDAL, consulté le 8 avril 2023, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>.
- <sup>198</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>199</sup> « Gattilier - Phytothérapie ».
- <sup>200</sup> « Gattilier - Phytothérapie ».
- <sup>201</sup> Dugoua et al., « SAFETY AND EFFICACY OF CHASTETREE (Vitex Agnus-Castus)

---

DURING PREGNANCY AND LACTATION ».

<sup>202</sup> Dugoua et al.

<sup>203</sup> « Gattilier - Phytothérapie ».

<sup>204</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.

<sup>205</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.

<sup>206</sup> Janne Rojas-Vera, Asmita V. Patel, et Christopher G. Dacke, « Relaxant Activity of Raspberry? (Rubus Idaeus) Leaf Extract in Guinea-Pig Ileum in Vitro », *Phytotherapy Research* 16, n° 7 (novembre 2002): 665-68, <https://doi.org/10.1002/ptr.1040>.

<sup>207</sup> J.H. Burn et E.R. Withell, « A PRINCIPLE IN RASPBERRY LEAVES WHICH RELAXES UTERINE MUSCLE BY », *The Lancet* 238, n° 6149 (juillet 1941): 1-3, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)71348-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)71348-1).

<sup>208</sup> « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique », consulté le 13 avril 2023, [http://lib3.dss.go.th/fulltext/scan\\_ebook/j.of\\_pharma\\_1954\\_v6\\_n11.pdf](http://lib3.dss.go.th/fulltext/scan_ebook/j.of_pharma_1954_v6_n11.pdf).

<sup>209</sup> Jing Zheng et al., « The Effects of Commercial Preparations of Red Raspberry Leaf on the Contractility of the Rat's Uterus In Vitro », *Reproductive Sciences* 17, n° 5 (mai 2010): 494-501, <https://doi.org/10.1177/1933719109359703>.

<sup>210</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.

<sup>211</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti.

<sup>212</sup> BOSSER J., CADET T., JULIEN H.R. & MARAIS W, « Flore des Mascareignes, 31. Renonculacées à 50. Théacées », *The Sugar Industry Research Institute, Mauritius, L'institut français de recherche scientifique pour le développement en coopération (ORSTOM), Paris et The Royal Botanic Gardens, Kew.*, 1980.

<sup>213</sup> LUCAS R, *Cent plantes endémiques et indigènes de La Réunion*, Azalées Editions, 2006.

<sup>214</sup> BOSSER J., CADET T., JULIEN H.R. & MARAIS W, « Flore des Mascareignes, 31. Renonculacées à 50. Théacées ».

<sup>215</sup> LUCAS R, *Cent plantes endémiques et indigènes de La Réunion*.

<sup>216</sup> APLAMEDOM, « Monographie Hypericum lanceolatum Lam », 2012.

<sup>217</sup> Roger Lavergne, *Tisaneurs et plantes médicinales indigènes*, Orphie, 1990.

<sup>218</sup> « Fleur jaune ou hypericum lanceolatum », Aplamedom Réunion, 18 avril 2018, <https://aplamedom.org/fleur-jaune/>.

<sup>219</sup> Roger Lavergne, *Tisaneurs et plantes médicinales indigènes*, Orphie, 1990.

<sup>220</sup> Lavergne.

- 
- <sup>221</sup> APLAMEDOM, « Monographie Hypericum lanceolatum Lam ».
- <sup>222</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>223</sup> Ledoux, F., & Guéniot, *La phytembryothérapie : L'embryon de la gemmothérapie.*, Amyris, 2014.
- <sup>224</sup> Solomon Habtemariam, « The Molecular Pharmacology of Phloretin: Anti-Inflammatory Mechanisms of Action », *Biomedicines* 11, n° 1 (janvier 2023): 143, <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010143>.
- <sup>225</sup> « European Union Herbal Monograph on Malva Sylvestris L., Flos », s. d.
- <sup>226</sup> « European Union Herbal Monograph on Malva Sylvestris L., Flos ».
- <sup>227</sup> « Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi - Légifrance », consulté le 20 juillet 2023, <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516>.
- <sup>228</sup> « Pelargonium x asperum Ehrh. ex Willd. », consulté le 22 juillet 2023, [https://www.mi-aime-a-ou.com/Pelargonium\\_x\\_asperum.php](https://www.mi-aime-a-ou.com/Pelargonium_x_asperum.php).
- <sup>229</sup> « Pelargonium x asperum Ehrh. ex Willd. », consulté le 22 juillet 2023, [https://www.mi-aime-a-ou.com/Pelargonium\\_x\\_asperum.php](https://www.mi-aime-a-ou.com/Pelargonium_x_asperum.php).
- <sup>230</sup> Millet, *Le grand guide des huiles essentielles*.
- <sup>231</sup> Shigeru Abe et al., « Suppression of Neutrophil Recruitment in Mice by Geranium Essential Oil », *Mediators of Inflammation* 13, n° 1 (2004): 21-24, <https://doi.org/10.1080/09629350410001664798>.
- <sup>232</sup> Janice Luehring Giongo et al., « Anti-Inflammatory Effect of Geranium Nanoemulsion Macrophages Induced with Soluble Protein of Candida Albicans », *Microbial Pathogenesis* 110 (septembre 2017): 694-702, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.01.056>.
- <sup>233</sup> Rana Dawood Naseer et al., « Anti-Arthritic Effects of Geranium Essential Oil Loaded Chitosan Nanoparticles in Freund's Complete Adjuvant Induced Arthritic Rats through down-Regulation of Inflammatory Cytokines », *Inflammopharmacology* 31, n° 4 (1 août 2023): 1893-1912, <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01233-w>.
- <sup>234</sup> I K Farquhar, « Continuous Direct and Indirect Blood Pressure Measurement (Finapres) in the Critically Ill », *Anaesthesia* 46, n° 12 (1 décembre 1991): 1050-55, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1991.tb09922.x>.
- <sup>235</sup> Lícia T. S. Pina et al., « Alcoholic Monoterpenes Found in Essential Oil of Aromatic Spices Reduce Allergic Inflammation by the Modulation of Inflammatory Cytokines », *Natural Product Research* 33, n° 12 (juin 2019): 1773-77, <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1434634>.
- <sup>236</sup> APLAMEDOM, « Monographie Pelargonium X Asperum », 2019.

- 
- <sup>237</sup> « Aromatherapy massage on the abdomen for alleviating menstrual pain in high school girls: a preliminary controlled clinical study - PubMed », consulté le 2 septembre 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949670/>.
- <sup>238</sup> « Huile essentielle de géranium rosat : utilisation et vertus », consulté le 2 septembre 2023, <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-geranium-rosat>; « Huile Essentielle de Géranium Rosat : guide fait par un naturopathe », consulté le 2 septembre 2023, <https://doctonat.com/huile-essentielle-geranium-rosat/>.
- <sup>239</sup> M. N. Boukhatem et al., « Essence aromatique du Géranium Odorant (*Pelargonium graveolens* L'Hérit.) d'Algérie : exploration des propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et anticancéreuse (anti-angiogénique et cytotoxique), in vitro et in ovo, vis-à-vis de différentes lignées cellulaires cancéreuses métastasiées », *Annales Pharmaceutiques Françaises* 80, n° 3 (1 mai 2022): 383-96, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.07.002>.
- <sup>240</sup> Dai Mizuno et al., « Enhancing Cytotoxicity of Tamoxifen Using Geranium Oil », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2022 (2022): 8091339, <https://doi.org/10.1155/2022/8091339>.
- <sup>241</sup> Festy, *Ma bible des huiles essentielles*.
- <sup>242</sup> Faucon Michel, *Traité d'aromathérapie scientifique et médical*, 2015.
- <sup>243</sup> Dai Mizuno et al., « Enhancing Cytotoxicity of Tamoxifen Using Geranium Oil », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM* 2022 (2022): 8091339, <https://doi.org/10.1155/2022/8091339>.
- <sup>244</sup> « Curcuma - Phytothérapie », VIDAL, consulté le 17 octobre 2023, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>.
- <sup>245</sup> Dr Fernando Pitera Di Clima, Pr Marcello Nicoletti, *Précis de la gemmothérapie : fondements scientifiques de la Méristémothérapie*.
- <sup>246</sup> « Mélisse - Phytothérapie », VIDAL, consulté le 17 octobre 2023, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>.
- <sup>247</sup> F. Renouvel et al., « Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5 », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 38, n° 5 (septembre 2009): 404-10, <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2009.05.003>.