

ANNÉE 2020

N°

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

*Chloé PALMER*

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2020*

**État des connaissances du pharmacien sur  
l'endométriose : Enquête auprès des pharmaciens  
d'officine des Pays de la Loire.**

**Président : Mme Muriel DUFLOS, Professeur Universitaire de Chimie  
Organique**

**Membres du jury : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences  
HDR de Physiologie  
Mr Emmanuel FOUCAUD, Pharmacien d'officine**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE 1 : L'ENDOMÉTRIOSE.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Rappels physiologiques et anatomiques chez la femme.....</b>	<b>9</b>
1.1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin.....	9
1.1.1.1. Ovaires.....	10
1.1.1.2. Trompes de Fallope.....	10
1.1.1.3. Utérus.....	10
1.1.2. Cycles menstruels de la femme.....	12
1.1.2.1. Cycle menstruel.....	12
1.1.2.2. Cycle ovarien.....	12
1.1.2.3. Cycle utérin.....	13
1.1.3. Régulation des cycles.....	15
1.1.3.1. Axe hypothalamo-hypophysaire.....	15
1.1.3.2. Sécrétion ovarienne.....	15
1.1.3.3. Variations des taux plasmatiques et interactions.....	16
<b>1.2. L'endométrieose.....</b>	<b>19</b>
1.2.1. Définition et généralités.....	19
1.2.1.1. Définitions.....	19
1.2.1.2. Physiopathologie.....	20
a) <i>La théorie de l'implantation.....</i>	<i>20</i>
b) <i>La théorie de la métaplasie cœlomique.....</i>	<i>21</i>
c) <i>La théorie de l'induction.....</i>	<i>22</i>
d) <i>La théorie des emboles veineux ou lymphatiques.....</i>	<i>22</i>
e) <i>La théorie des résidus embryonnaires.....</i>	<i>22</i>
f) <i>La théorie des cellules souches.....</i>	<i>22</i>
g) <i>La théorie composite.....</i>	<i>23</i>
1.2.1.3. Caractéristiques et aspects des lésions endométriosiques.....	23
a) <i>Les implants endométriosiques.....</i>	<i>24</i>
b) <i>Les endométriomes.....</i>	<i>25</i>
c) <i>Endométrieose pelvienne profonde.....</i>	<i>25</i>
d) <i>Les adhérences.....</i>	<i>26</i>
1.2.1.4. Localisations.....	27
1.2.1.5. Classification.....	28

1.2.2. Épidémiologie.....	31
1.2.2.1. Prévalence.....	31
1.2.2.2. Prédiposition et facteurs de risque.....	31
a) <i>Système immunitaire et inflammation</i> .....	31
b) <i>Facteurs hormonaux</i> .....	33
c) <i>Anomalies gynécologiques</i> .....	35
d) <i>Facteurs génétiques</i> .....	36
e) <i>Facteurs socio démographiques</i> .....	36
f) <i>Facteurs environnementaux</i> .....	37
1.2.2.3. Facteurs protecteurs.....	37
1.2.3. Signes cliniques.....	39
1.2.3.1. Les dysménorrhées.....	39
1.2.3.2. Les douleurs chroniques.....	40
1.2.3.3. La dyspareunie.....	41
1.2.3.4. La dysurie et les autres troubles urinaires.....	41
1.2.3.5. La dyschésie et les autres troubles digestifs.....	42
1.2.3.6. Les hémorragies.....	42
1.2.3.7. L'infertilité.....	43
a) <i>Épidémiologie</i> .....	43
b) <i>Infertilité et endométriose</i> .....	43
1.2.4. Conséquences associées à l'endométriose.....	45
1.2.4.1. Prévalence accrue de pathologies.....	45
1.2.4.2. Impact sur la qualité de vie.....	46
1.2.5. Diagnostic.....	47
1.2.5.1. Interrogatoire.....	47
1.2.5.2. Examen clinique.....	48
1.2.5.3. Examens paracliniques.....	49
a) <i>Imagerie</i> .....	49
b) <i>Biologie</i> .....	51
1.2.5.4. Rôle du pharmacien dans le diagnostic de l'endométriose.....	52
<b>1.3. Prise en charge et traitements.....</b>	<b>55</b>
1.3.1. Traitements médicamenteux.....	56
1.3.1.1. Généralités.....	56
1.3.1.2. Les différents traitements médicamenteux de l'endométriose.....	57
a) <i>Antalgiques et anti-spasmodiques</i> .....	57
b) <i>Contraceptifs œstroprogestatifs</i> .....	57
c) <i>Progestatifs</i> .....	58
d) <i>Agonistes de la GnRH</i> .....	60
e) <i>Danazol (DANATROL®)</i> .....	61
f) <i>Nouvelles thérapeutiques</i> .....	62
1.3.2. Traitements chirurgicaux.....	63
1.3.3. Prise en charge de l'infertilité.....	64
1.3.4. Thérapeutiques complémentaires.....	65

1.3.5. Rôle du pharmacien dans la prise en charge.....	68
1.3.5.1. Dispensation de médicaments contre les dysménorrhées.....	68
1.3.5.2. Dispensation des traitements de l'endométriose.....	69
<b>PARTIE 2 : ENQUETE LOCALE.....</b>	<b>71</b>
<b>2.1. Présentation de l'enquête.....</b>	<b>71</b>
2.1.1. Objectif et méthode.....	71
2.1.2. Réalisation du questionnaire.....	71
2.1.3. Recueil des données.....	74
<b>2.2. Résultat de l'enquête.....</b>	<b>75</b>
2.2.1. Population interrogée.....	75
2.2.2. Connaissances des pharmaciens d'officine sur l'endométriose.....	77
2.2.3. Origine des connaissances et pistes d'amélioration.....	83
<b>2.3. Discussion et constats.....</b>	<b>86</b>
2.3.1. Discussion des résultats.....	86
2.3.2. Biais et limites de notre étude.....	90
2.3.3. Pistes d'amélioration.....	91
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>92</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>94</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>97</b>

## **REMERCIEMENTS**

À Madame DUFLOS,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de présider cette thèse. Un grand merci également pour votre disponibilité pour les étudiants, et ce depuis la première année à la faculté.

À Madame CARBONNELLE,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée et d'avoir accepté l'encadrement de cette thèse. Merci pour vos conseils avisés ainsi que pour le temps que vous avez consacré à la correction de mon travail.

À Monsieur FOUCAUD,

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté d'être présent et de faire partie de ce jury. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine, ainsi que pour vos conseils et votre bonne humeur au quotidien.

À mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien pendant toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours encouragée. Merci à Maman de m'avoir transmis cette vocation qu'est le métier de pharmacien.

À mon grand frère, Aurélien,

Merci pour ton regard bienveillant, pour ton soutien et ton amour. Tu as toujours su me valoriser et croire en moi, je t'espère fier de mon parcours et de la personne que je suis devenue.

À Maïe,

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements. Merci également pour tous ces merveilleux souvenirs de vacances à Concarneau.

À Jason,

Merci d'être présent dans ma vie. Merci de m'avoir supportée pendant ces années parfois difficiles. Merci d'avoir su me comprendre et me motiver lorsque j'en avais le plus besoin.

Merci également à ta famille, Christine, Nicolas, Marc, Camille et Ingrid pour tous ces moments passés ensemble qui m'ont permis de décompresser.

À mes copines de toujours, Charlotte et Megan,

Merci d'être toujours là après tant d'années (et ce n'est pas fini!). Merci pour vos conseils, votre soutien et votre amitié qui m'est si précieuse.

Aux copains de promo, Sarah, Louis, Nicolas, Nolwenn et Anne,

Merci pour ces 6 années passées à vos côtés. Merci pour nos soirées, nos fou-rires, nos pauses goûter à la cafet' et tous ces souvenirs mémorables et pour tous les futurs qui nous attendent.

Un merci tout particulier à Charlotte sans qui ce travail n'existerait pas. Merci pour nos souvenirs communs, nos trajets quotidiens à la fac. Merci pour ta confiance, tes conseils, ton honnêteté et ton soutien sans faille.

À ma collègue, Caroline,

Merci pour tes précieux conseils qu'ils soient professionnels ou personnels. Merci pour ta patience, ta joie de vivre, nos petites magouilles et nos fou-rires de fin de journée.

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b>AFS</b>	American Fertility Society
<b>AFSr</b>	American Fertility Society revisitée
<b>AINS</b>	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMP</b>	Aide Médicale à la Procréation
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>CA-125</b>	Cancer Antigen 125
<b>CD4</b>	Cluster de Différenciation 4
<b>CDS</b>	Cul-De-Sac
<b>CNGOF</b>	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>COX</b>	Cyclooxygénase
<b>CYP</b>	Cytochrome P
<b>DIU</b>	Dispositif Intra Utérin
<b>DPC</b>	Développement Professionnel Continu
<b>E1</b>	Estrone
<b>E2</b>	Estradiol
<b>EPU</b>	Examen Périodique Universel
<b>FIV</b>	Fécondation <i>In Vitro</i>
<b>FOATI</b>	F pour Foyers endométriosiques, O pour endométriose Ovarienne, A pour Adhérences, T pour lésions Tubaires et I pour Inflammation
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>GEE</b>	Groupe Européen de l'Endométriose
<b>GnRH</b>	Gonadotrophin Releasing Hormone
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interféron $\gamma$
<b>IG</b>	Immunoglobulines
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PGE2</b>	Prostaglandine E2
<b>PGF2</b>	Prostaglandine F2
<b>PMA</b>	Procréation médicalement assistée
<b>TENS</b>	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor

## **INTRODUCTION**

L'endométriose est une pathologie gynécologique caractérisée par la présence de muqueuse utérine (endomètre) en dehors de l'utérus et au sein de la cavité abdominopelvienne. C'est une pathologie chronique, inflammatoire et hormono-dépendante. Elle est caractérisée par des lésions dites endométriosiques pouvant atteindre de multiples localisations. En découle alors divers symptômes notamment des douleurs pelviennes chroniques. Ces symptômes sont généralement à l'origine d'une altération de la qualité de vie des femmes qui en souffrent.

Pathologie encore méconnue du grand public mais également de certains professionnels de santé, son diagnostic reste difficile à poser. Sa complexité clinique s'additionne aux nombreux tabous auxquels touche l'endométriose, induisant souvent un retard de diagnostic. En France, la prévalence de l'endométriose est aujourd'hui estimée à une femme en âge de procréer sur dix.

Nous avons cherché à déterminer si cette méconnaissance et ce tabou autour de l'endométriose concernaient également les pharmaciens d'officine. En effet le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui peut avoir un rôle essentiel dans la prise en charge d'une femme souffrant d'endométriose. Ainsi, après une première partie rappelant la physiopathologie de l'endométriose ainsi que ses traitements ; nous tenterons de répondre à cette interrogation. Pour cela, nous présenterons, en deuxième partie, une étude réalisée auprès de pharmaciens d'officine des Pays de la Loire, ayant pour but d'évaluer leurs connaissances sur cette pathologie qu'est l'endométriose.

# PARTIE 1 : L'ENDOMÉTRIOSE

## 1.1. Rappels physiologiques et anatomiques chez la femme

### 1.1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin peut être divisé en deux parties, l'une étant interne et l'autre externe. L'appareil génital interne est composé de 2 ovaires, de 2 trompes de Fallope, de l'utérus, du col utérin et du vagin. L'ensemble de ces organes est situé dans la cavité pelvienne et représente 2/3 de l'appareil génital féminin. Le tiers restant comprend la vulve et les lèvres [1][2] (Figure 1).

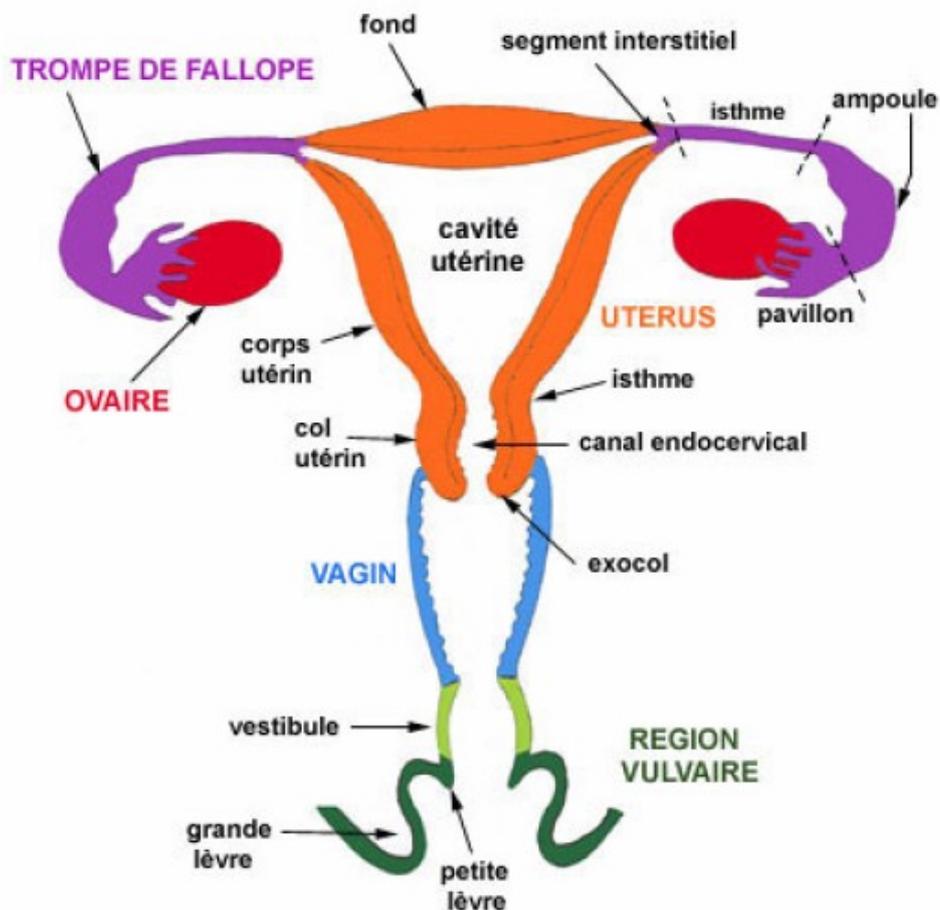


Figure 1 : Appareil génital féminin

#### 1.1.1.1. Ovaires

Les ovaires sont des organes ovoïdes et aplatis, mesurant 3 à 5 cm de long. Ils sont maintenus latéralement par des ligaments dans la cavité pelvienne [3]. Ils ont deux fonctions essentielles dans la reproduction. Ils sont responsables de la production d'ovocytes (fonction exocrine) ainsi que de la synthèse des hormones stéroïdes sexuelles (fonction endocrine) [2].

#### 1.1.1.2. Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope (ou oviductes, ou trompes utérines) sont deux formations tubulaires de 10 à 12 cm de long. Leurs extrémités aboutissent d'une part dans la cavité utérine, et d'autre part au niveau de l'ovaire. Elles permettent ainsi le transport de l'ovocyte, depuis l'ovaire, puis de l'œuf fécondé jusqu'à l'utérus [1][2].

Les trompes de Fallope sont composées de 4 segments :

- Le pavillon (ou infundibulum) : zone mobile située au dessous de l'ovaire, hérissée de franges (ou digitations) permettant la captation de l'ovule
- L'ampoule : segment le plus long faisant suite au pavillon. C'est le lieu physiologique de la fécondation
- L'isthme : partie moyenne qui prolonge la corne utérine
- La portion interstitielle (ou segment intra-mural) : partie très courte et invisible car située dans l'épaisseur de la paroi utérine [2][3][4].

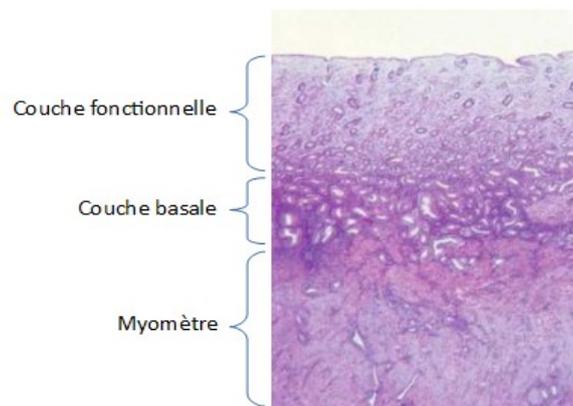
#### 1.1.1.3. Utérus

L'utérus est un organe creux de 6-8 cm, situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. Sa forme est celle d'un cône aplati, creusé d'une cavité. Sa base est bombée et reçoit latéralement les trompes. Le corps de l'utérus communique avec le col qui s'ouvre dans le vagin.

L'utérus fait parti des organes sous péritonéaux, et présente des zones de replis du péritoine que sont le cul-de-sac vésico utérin et le cul-de-sac recto utérin (ou cul-de-sac de Douglas). C'est l'organe de la gestation, qui a pour rôle principal de contenir l'œuf fécondé pendant son développement [2][3][5].

Histologiquement, il comprend une muqueuse, une musculuse et une séreuse (Figure 2) :

- La séreuse correspond à une adventice formée d'un tissu conjonctif dense recouverte par la séreuse péritonéale. Elle sécrète un liquide aqueux évitant le frottement entre l'utérus et les organes environnants
- La musculuse, appelée myomètre est la partie la plus épaisse et est constituée de muscles lisses
- La muqueuse ou **endomètre** est un épithélium simple qui s'invagine dans le tissu conjonctif (chorion) qui lui est associé pour former des glandes utérines. L'endomètre peut être divisé en trois couches distinctes : résiduelle, intermédiaire (couche spongieuse) et superficielle (couche compacte). Sous l'influence des hormones ovariennes, les zones intermédiaire et superficielle sont sujettes à des variations. En effet, cette zone dite fonctionnelle va desquamer et être à l'origine des menstruations. Ces modifications ont lieu afin de permettre l'implantation d'un éventuel embryon. A l'inverse la zone résiduelle, dite basale ne subit pas ces variations et persiste donc après les menstruations [2][3][4][5][6].



**Figure 2** : Histologie de la paroi utérine [7]

## 1.1.2. Cycles menstruels de la femme

### 1.1.2.1. Cycle menstruel

Le cycle menstruel c'est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui existent chez la femme, préparant ainsi son organisme à une éventuelle fécondation. La mise en place de ce cycle a lieu au moment de la puberté, et durera jusqu'à la ménopause. On entend par cycle menstruel, la perte de sang mais cela comprend également le cycle ovarien et utérin. Tous les cycles de la femme correspondent donc au cycle menstruel. Ce dernier dure 28 jours en moyenne, bien qu'il peut être plus ou moins long en fonction des femmes. Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles [8][9].

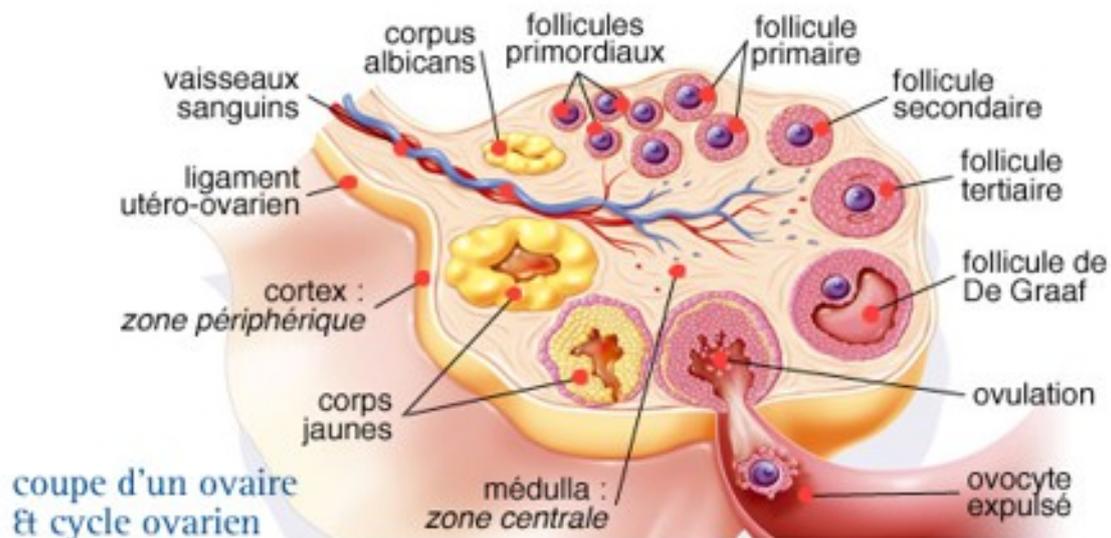
### 1.1.2.2. Cycle ovarien

Le cycle ovarien comporte 2 phases : la phase folliculaire qui dure entre 11 et 17 jours, et la phase lutéale qui a une durée fixe de 14 jours.

Durant sa croissance, un follicule va passer par différentes phases : follicule primordial, folliculaire primaire puis secondaire, follicule pré antral, follicule antral précoce, follicule antral et enfin follicule de Graaf [1] (Figure 3). La phase folliculaire correspond à la sélection de ce follicule de Graaf, dit dominant, parmi le pool de follicules antraux recrutés [10]. Durant cette phase, le follicule va sécréter des œstrogènes, notamment de l'œstradiol. Cette synthèse augmente progressivement jusqu'à l'expulsion de l'ovocyte par le follicule, c'est-à-dire l'ovulation [1][11].

La phase lutéale démarre juste après la libération de l'ovule. Le follicule se transforme en corps jaune, dont la principale fonction est de sécréter des œstrogènes et de la progestérone. Ce corps jaune a une durée de vie limitée et en absence de fécondation, il commencera à régresser 8 à 10 jours après l'ovulation [10].

A terme, on assiste à la lutéolyse qui aboutira à la formation d'une cicatrice appelée corps blanc [9]. L'arrêt de l'activité sécrétoire du corps jaune induit les menstruations et donc le début d'un nouveau cycle [1].



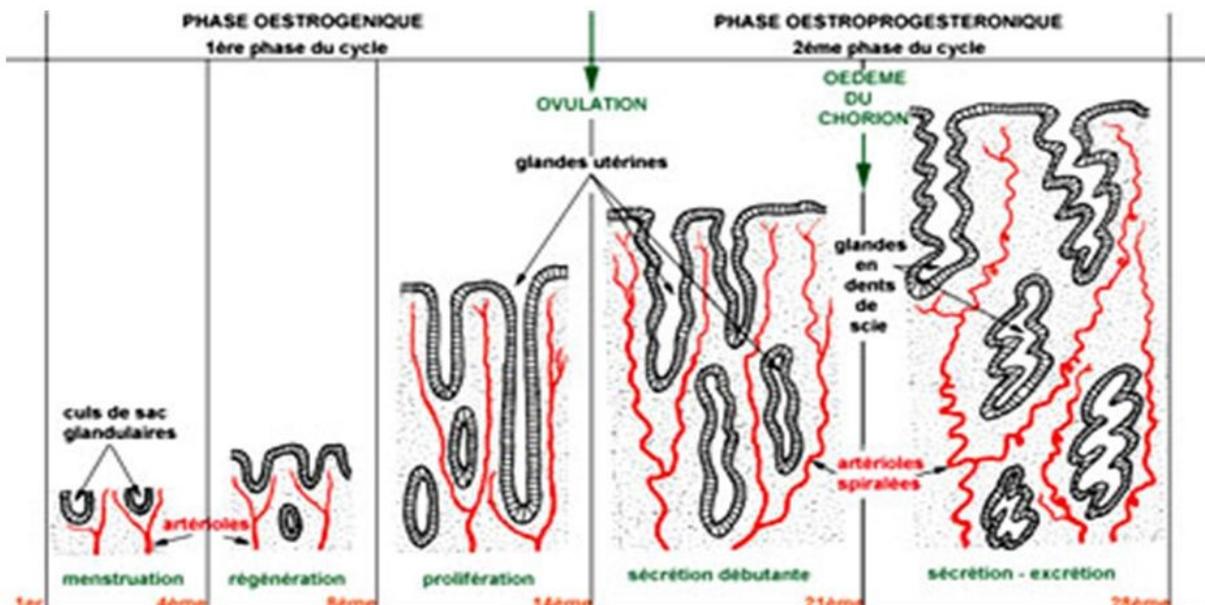
**Figure 3 :** Ovaire avec le follicule à différents stades [12]

#### 1.1.2.3. Cycle utérin

Le cycle utérin (ou endométrial) correspond aux variations que subit l'endomètre sous l'effet des hormones ovariennes. Il est corrélé au cycle ovarien, puisque les modifications de l'endomètre sont dépendantes des taux plasmatiques des hormones stéroïdes sexuelles, et des variations observées durant la phase folliculaire et la phase lutéale [9]. On décrit ainsi différentes phases : desquamation, régénération, prolifération et sécrétion (Figure 4).

- De J1 à J4 a lieu la phase de desquamation : la dégénérescence du corps jaune induit une chute brutale des taux d'œstrogènes et de progestérone. Cela provoque alors un affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre avec ischémie, entraînant une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux, responsables de la menstruation. Seule la zone résiduelle persiste, contenant quelques vaisseaux et quelques culs-de-sac glandulaires [8].

- De J5 à J8, une nouvelle sécrétion d'œstrogènes a lieu ce qui induit une prolifération cellulaire [13]. L'endomètre reprend sa croissance à partir des culs-de-sac glandulaires, c'est la phase de régénération. L'épithélium de surface se reforme, les glandes s'allongent ainsi que les artéριοles [8].
- Pendant la phase de prolifération (de J9 à J14), la muqueuse continue sa croissance et s'épaissit sous l'effet des œstrogènes [2]. Ces derniers agissent également sur les glandes, avec l'apparition d'artéριοles spiralées [13].
- La phase sécrétoire se situe entre l'ovulation et le début des menstruations suivantes [13]. Elle peut être découpée en 2 parties. Tout d'abord, une phase de transformation glandulaire (de J15 à J21) durant laquelle la croissance s'accroît sous l'effet des œstrogènes mais également de la progestérone [2]. Pour finir, les glandes deviennent de plus en plus contournées et les artéριοles atteignent leur niveau de spiralisation maximal. C'est la phase de sécrétion dite glandulaire [8]. L'endomètre est alors prêt à accueillir l'éventuel œuf [9]. Dans le cas contraire, la chute hormonale entraînera l'involution de l'endomètre, et un nouveau cycle démarrera [13].



**Figure 4 :** Le cycle endométrial [8]

### 1.1.3. Régulation des cycles

L'ensemble des évènements qui ont lieu pendant le cycle menstruel est donc sous l'influence des sécrétions ovariennes ; elles-mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse [1]. Le cycle menstruel est ainsi principalement régulé par l'action de 4 hormones : l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), les œstrogènes et la progestérone [14].

#### 1.1.3.1. Axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus libère de façon pulsatile de la GnRH, ce qui stimule l'hypophyse [11]. Cela provoque une sécrétion hypophysaire des hormones gonadotropes que sont la LH et la FSH [1]. A noter qu'une sécrétion continue de GnRH inhibe cette fonction hypophysaire. De plus, un ralentissement des pulses diminue la sécrétion de LH et augmente celle de FSH (et vice versa). La fréquence et l'importance de ces pulses seront donc variables au cours du cycle, dépendants de la sécrétion de GnRH et des rétrocontrôles exercés par les différentes hormones [2].

La FSH a pour objectif de stimuler la croissance folliculaire et d'aider à l'expulsion de l'ovocyte mature. Quant à la LH, elle est à l'origine de l'ovulation et participe à la croissance du corps jaune [14].

#### 1.1.3.2. Sécrétion ovarienne

Les ovaires sécrètent les œstrogènes ainsi que la progestérone. Les œstrogènes sont synthétisés par le follicule en croissance ainsi que par le corps jaune [9]. Leur synthèse découle du cholestérol et le plus important d'entre eux est l'œstradiol. Ils sont notamment à l'origine de la prolifération de l'endomètre [15].

La progestérone est produite par le corps jaune dans le but de préparer la muqueuse utérine à une éventuelle nidation. Elle aura également pour rôle de maintenir l'endomètre durant la grossesse si elle a lieu [14].

#### 1.1.3.3. Variations des taux plasmatiques et interactions (Figure 5)

En début de cycle, la dégénérescence du corps jaune ayant fait chuter le taux d'œstrogènes et de progestérone, tous les taux des hormones sexuelles sont bas.

Les taux de LH et FSH vont augmenter progressivement au cours de la phase folliculaire [1]. La FSH va induire une stimulation de la croissance folliculaire, à l'origine d'une synthèse d'œstradiol [11]. Ces œstrogènes vont alors exercer un rétro contrôle négatif sur l'hypophyse, diminuant ainsi la libération de GnRH et donc de FSH. En fin de phase folliculaire, ce rétro contrôle s'inverse ce qui conduit à une libération brutale de GnRH aboutissant à un pic de LH (et de FSH) à l'origine de l'ovulation [9][16].

Pendant la phase lutéale, la LH est à l'origine d'une stimulation du corps jaune. Ce dernier va alors répondre en sécrétant de la progestérone, tout en continuant la sécrétion d'œstradiol [11]. On observe alors une diminution de la synthèse des œstrogènes au profit de la progestérone [1]. Cette progestérone exerce alors un rétro contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire diminuant la synthèse des hormones gonadotrophines [10]. Rappelons que le corps jaune est maintenu par la synthèse de LH [1]. Ainsi, en absence de fécondation, il dégénérera entraînant une chute brutale de progestérone et d'œstrogènes. La baisse hormonale va permettre la levée d'inhibition exercée sur la GnRH, à l'origine d'une augmentation de la synthèse de FSH. Cette dernière va alors permettre le recrutement de nouveaux follicules pour le cycle suivant [2].

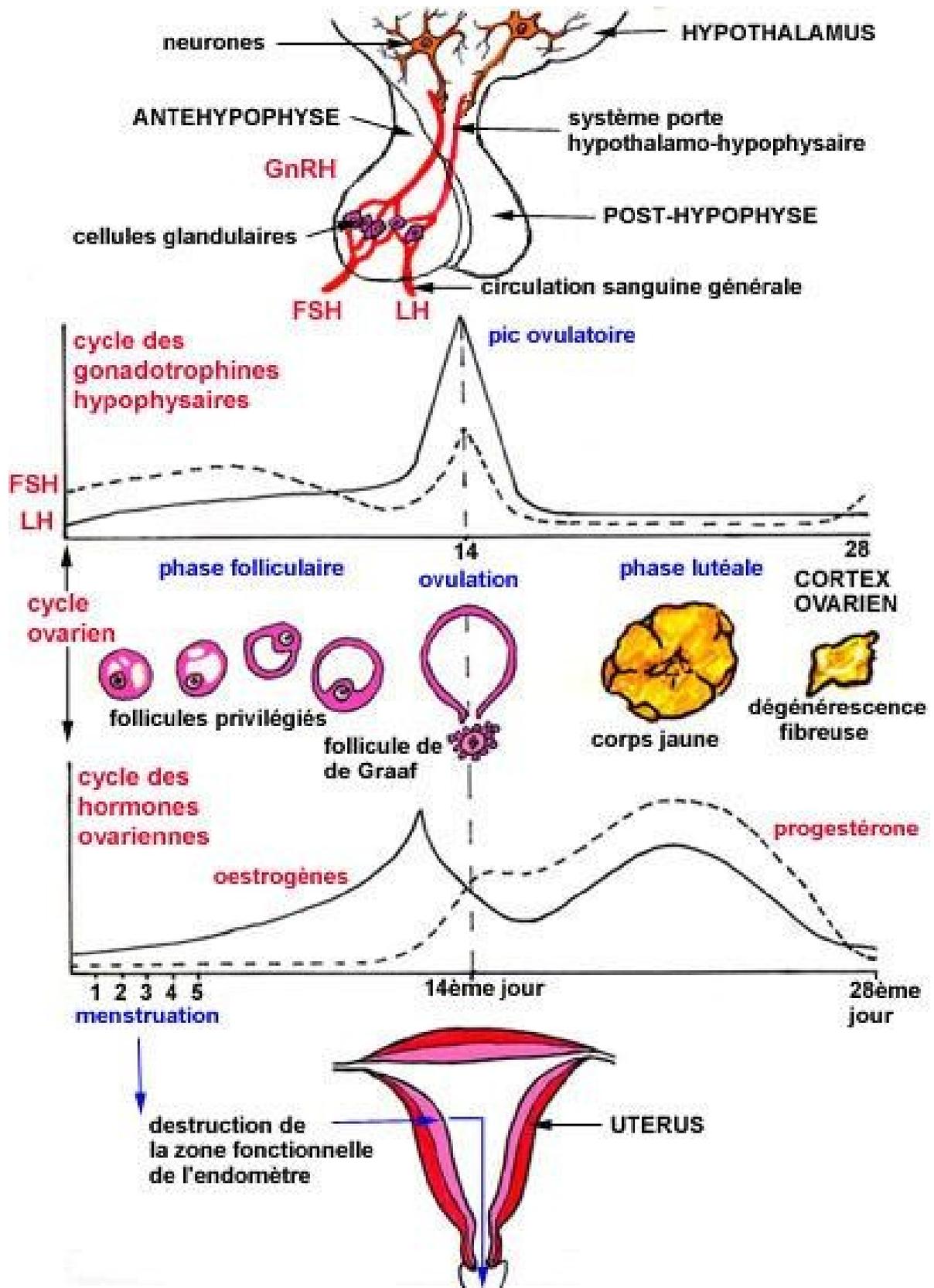


Figure 5 : Schéma général du cycle menstruel [8]

L'endomètre est une muqueuse capitale, au centre des variations physiologiques que connaissent les femmes lors des cycles menstruels. Tous les mois, l'endomètre subit ainsi des modifications histologiques importantes, qui sont à l'origine des menstruations. Ces changements ont lieu sous l'influence des hormones ovariennes, que sont les œstrogènes et la progestérone. D'autre part, l'endomètre présente également un rôle capital dans certains événements que peuvent vivre les femmes, comme durant la grossesse. En effet, l'endomètre a pour rôle essentiel d'accueillir le futur embryon lors de la nidation. Ainsi, on comprend qu'une pathologie affectant cette muqueuse endométriale et ses fonctions pourrait avoir des répercussions importantes chez les femmes en âge de procréer.

## 1.2. L'endométriose

### 1.2.1. Définition et généralités

#### 1.2.1.1. Définitions

L'endométriose est une pathologie gynécologique caractérisée par la présence ectopique de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine [17]. Ce tissu retrouvé à de multiples localisations est similaire au tissu de l'endomètre sain. Il subit donc des influences hormonales semblables, notamment des variations des taux d'œstrogènes et de progestérone au cours du cycle [18][19]. L'endométriose est donc une pathologie hormono dépendante. C'est également une pathologie chronique, inflammatoire et fréquente [20]. En France, elle touche 10 % à 15 % des femmes en âge de procréer, et environ 70 % des femmes atteintes de douleurs chroniques [21].

L'endométriose se caractérise par de multiples symptômes pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Cependant elle peut également être asymptomatique dans 50% des cas [18]. L'endométriose est une cause importante de fertilité et de cancers métastatiques. Cette pathologie est également fréquemment associée à d'autres maladies du système immunitaire [22].

On distingue 2 formes d'atteintes : l'endométriose externe et l'endométriose interne (ou adénomyose) [18]. La première étant la présence de tissu ectopique hors de l'utérus et la seconde étant la présence de ce tissu au niveau du myomètre [23]. L'adénomyose est une pathologie fréquente, présente selon les estimations chez 20 à 25 % des femmes. C'est une maladie à part entière, bien que souvent corrélée à d'autres pathologies gynécologiques [24]. Dans ce manuscrit, nous ne traiterons que de l'endométriose externe.

Il existe plusieurs formes de l'endométriose externe. Premièrement, l'endométriose péritonéale superficielle, caractérisée par des cellules endométriales retrouvées dans l'espace abdomino pelvien ou sur le péritoine. Ce type d'endométriose peu profond, est souvent diagnostiqué tardivement mais ne présente généralement pas d'évolution sévère. Deuxièmement, l'endométriose profonde (ou nodulaire) qui correspond à une présence de lésions viscérales et rétropéritonéales avec l'atteinte de différents organes. Cette forme bien plus invasive concerne 10 à 20 000 cas/an. Pour finir, l'endométriose ovarienne, décrit la présence de kystes, appelés endométriomes, au niveau d'un ou deux ovaires. Ces kystes peuvent induire des douleurs mais également être responsables d'une infertilité. Cette atteinte ovarienne est généralement liée à une endométriose profonde (80% des cas) et concerne entre 17 et 44 % des patientes atteintes d'endométriose [18][20][23][25][26].

#### 1.2.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie de l'endométriose est encore mal connue, plusieurs hypothèses sont aujourd'hui abordées.

##### a) La théorie de l'implantation

L'hypothèse principale reste la théorie de l'implantation décrite par John A. Sampson dans les années 1920. C'est également à lui que l'on doit son nom à l'endométriose. Son observation découle d'une opération réalisée sur une patiente au moment des menstruations. Il a remarqué que les lésions qu'elle présentait au niveau péritonéal saignaient de façon similaire à l'endomètre eutopique. Selon lui, cela prouvait que les tissus observés étaient d'origine endométriale. En 1927, il propose que ces cellules endométriales en dehors de la cavité utérine sont dues à une régurgitation tubaire avec dissémination de pertes menstruelles [27]. On parle alors de menstruations rétrogrades.

L'altération du système immunitaire associée à un processus inflammatoire chronique pourraient permettre à des cellules endométriales d'adhérer et de s'implanter au niveau de la cavité péritonéale. Ces flux rétrogrades associés à une circulation lymphatique pourraient conduire à la formation de nouveaux foyers d'endométriomes (ou foyers endométriosiques) sur des sites externes à l'utérus [18] [20][21].

Cette théorie bien que fortement décrite dans la littérature, n'explique pas à elle seule la physiopathologie de l'endométriose. De plus, ce phénomène de saignements rétrogrades est retrouvé chez 90 % des femmes et toutes ne développeront pas d'endométriose. Cela suppose donc qu'un autre mécanisme est à l'origine du développement de cette pathologie [28].

#### b) La théorie de la métaplasie cœlomique

Une autre hypothèse est celle de la métaplasie cœlomique décrite par Meyer en 1919. Elle est basée sur le fait que les canaux de Müller, le péritoine pelvien et les épithéliums ovarien et génital dérivent du même épithélium (appelé épithélium cœlomique). Ainsi, le péritoine pourrait contenir des cellules indifférenciées capables de se transformer sous l'influence de certains facteurs inflammatoires ou hormonaux [20][29][30]. Cette théorie repose donc sur l'hypothèse selon laquelle le mésothélium péritonéal pourrait subir une métaplasie et se transformer en tissu endométrial. Ce mécanisme permettrait d'expliquer les cas d'endométriose chez les femmes dépourvues d'utérus ou les rares cas retrouvés chez des hommes sous traitement œstrogénique. Cependant, cela reste controversé de part les faiblesses que présente cette théorie. Par exemple, la métaplasie n'est pas présente dans tous les tissus dérivés de l'épithélium cœlomique. De plus si cette métaplasie était similaire aux métaplasies habituelles on devrait observer une augmentation de la prévalence avec l'âge ce qui n'est pas le cas [31][32].

### c) La théorie de l'induction

La théorie de l'induction découle de la métaplasie coelomique. Elle repose sur la libération de substances par l'endomètre qui induiraient le développement de cellules immatures du mésenchyme en cellules endométriales fonctionnelles [33][34].

### d) La théorie des emboles veineux ou lymphatiques

La théorie des emboles veineux ou lymphatiques, décrite dans les années 1920 par Halban et Sampson. Cette théorie part de la découverte de tissu endométrial au niveau du myomètre ainsi que des vaisseaux lymphatiques et vasculaires. Cette théorie repose donc sur la possibilité d'une dissémination des cellules endométriales par voie lymphatique et hématogène. Cette théorie pourrait expliquer les localisations atypiques des lésions d'endométriose [28][33].

### e) La théorie des résidus embryonnaires

La théorie des résidus embryonnaires suggère que l'endomètre ectopique pourrait être formé à partir de tissus locaux par l'activation de résidus cellulaires. Ces restes d'origine müllérienne, fréquents dans l'ovaire, seraient à l'initiation du développement d'une endométriose sous un stimulus approprié [23][34].

### f) La théorie des cellules souches

L'implication de cellules souches a également été évoqué. L'existence de ces cellules au sein de l'endomètre est soutenu de part la régénération de ce dernier après les règles. Elles sont donc censées exister dans la couche basale de l'endomètre. Brosens *et al* a proposé l'hypothèse que le saignement utérin contiendrait ces cellules progénitrices de l'endomètre.

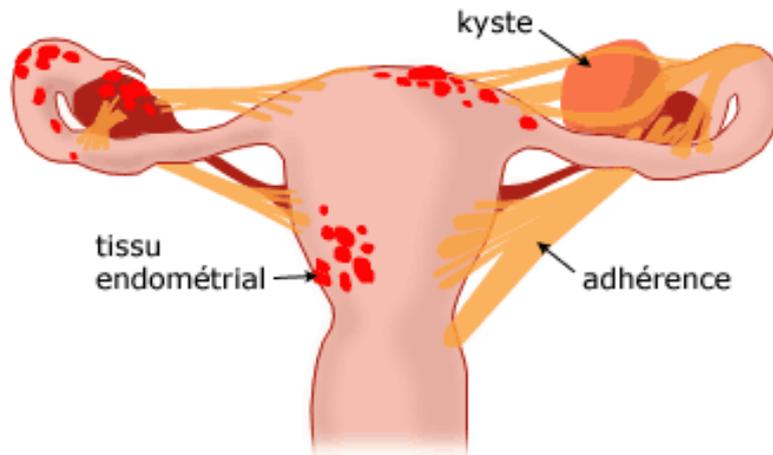
Ces cellules étant pluripotentes, c'est à dire capables de se différencier en de multiples types de cellules, la théorie repose donc sur le fait qu'elles pourraient ainsi se différencier et participer à la formation de dépôts endométriosiques. Un modèle expérimental sur des babouins a démontré le développement d'une endométriose dans 100 % des cas lors de l'implantation de tissu basal riche en cellules souches dans la cavité pelvienne. Bien que cette théorie semble possible, la raison de la différenciation des cellules souches en tissu endométriosique chez seulement 10 % des femmes, reste inexplicée [35].

#### g) La théorie composite

Aucune de ces théories ne permet d'expliquer l'ensemble des formes cliniques que peut présenter l'endométriose. Il est donc probable que l'endométriose résulte de la combinaison de ces différentes théories. On parle de la théorie composite, qui permettrait d'expliquer l'ensemble des atteintes possibles [31]. En revanche, il est établi que d'autres facteurs de susceptibilité individuelle interviennent également dans le développement de cette pathologie.

#### 1.2.1.3. Caractéristiques et aspects des lésions endométriosiques

Dans le début des années 1960, le développement de la laparoscopie a permis de diviser l'endométriose en trois présentations cliniques différentes. On distinguait ainsi, les implants endométriosiques superficiels, les endométriomes ovariens et l'endométriose pelvienne profonde. Il a été démontré par la suite, que l'on pouvait également décrire une quatrième lésion endométriosique, que sont les adhérences (Figure 6).



**Figure 6** : Les lésions d'endométriose [36]

#### a) Les implants endométriosiques

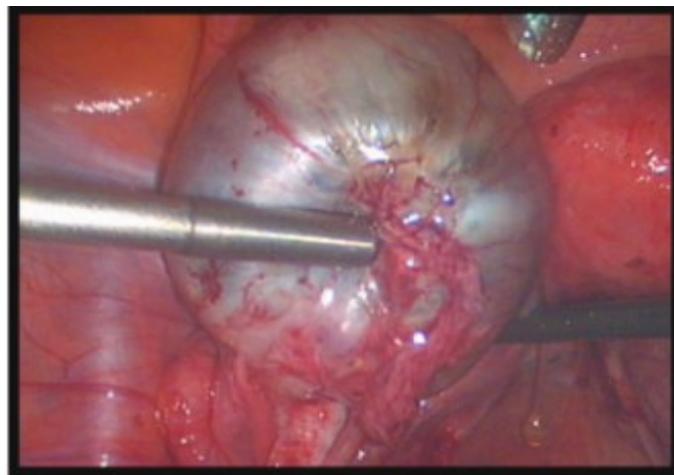
Les implants endométriosiques ou nodules, sont des lésions retrouvées au niveau des organes pelviens ou du péritoine. Le Docteur Redwine, a observé que ces lésions variaient au cours du temps et selon la sévérité de l'atteinte. Les lésions précoces sont non opaques et apparaissent translucides (si elles contiennent une sécrétion mucineuse ou séreuse) ou transparentes (si elles contiennent de l'eau). Lorsque l'attachement et l'invasion cellulaire se produit, la prolifération de micro vaisseaux provoque un suintement de sang aboutissant à des lésions rouges opaques. On observe par la suite un nouveau changement de couleur, de part la désoxygénation de l'hémoglobine, de rouges à bleues-noires (généralement appelée couleur « brûlure de poudre »). La collecte de sang finit par disparaître et les lésions deviennent une cicatrice blanche [37][38] (Figure 7).



**Figure 7** : Endométriose superficielle : lésions noires, blanches et rouges [35]

## b) Les endométriomes

Les endométriomes sont une présence uni ou bilatérale de kystes sur les ovaires. Ils sont appelés kystes « chocolat » en raison du liquide brun foncé qu'ils contiennent. Ils peuvent varier de quelques mm à 10-15cm (Figure 8). Leur présence peut affecter la fonction ovarienne, et par conséquent jouer sur la fertilité des patientes. Les endométriomes peuvent être à l'origine de douleurs importantes notamment lors de l'ovulation. Ils sont retrouvés chez 17 à 44 % des femmes atteintes d'endométriose [38].



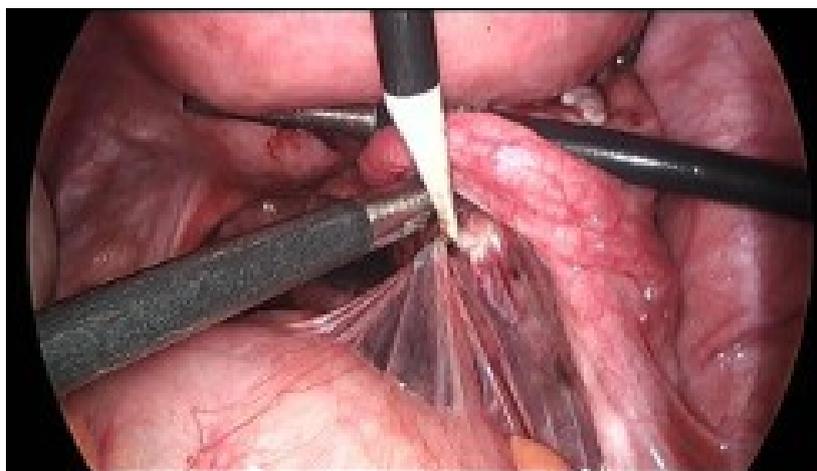
**Figure 8** : Endométriome ovarien [39]

## c) Endométriose pelvienne profonde

L'endométriose profonde est courante, et correspond à une invasion sub-péritonéale à plus de 5mm de profondeur. Les nodules observés sont principalement retrouvés dans le septum recto-vaginal et les connexions sacro-utérines (70%). Sont également atteints, le vagin, le système digestif et le système urinaire. Ces lésions sont totalement différenciables des superficielles, notamment de part la présence d'un tissu cicatriciel entourant les profondes. Elles peuvent être associées à des adhérences, une dysménorrhée, des douleurs pelviennes, des dyspareunies et de l'infertilité [35][38].

#### d) Les adhérences

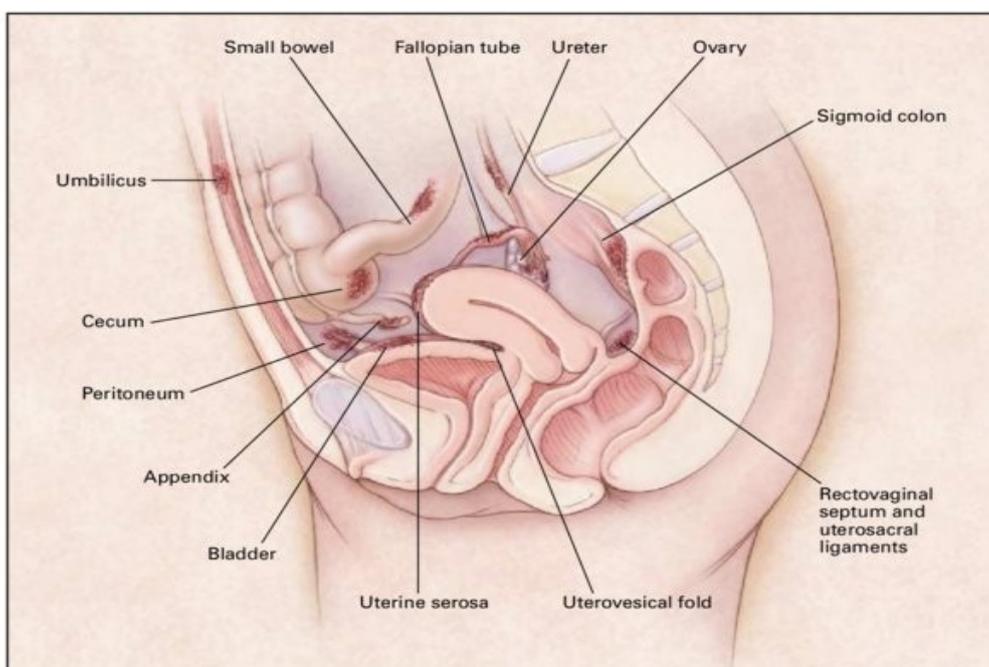
Les adhérences correspondent à la présence d'un tissu cicatriciel aboutissant à l'accolement anormal de deux organes entre eux (Figure 9). Elles apparaissent habituellement à la suite d'une chirurgie (50% des personnes qui subissent une chirurgie pelvienne ou abdominale), d'une infection ou d'un trauma. Les adhérences sont la conséquence d'une inflammation au niveau des tissus et font donc partie d'un processus de guérison. En réponse à cette inflammation, l'organisme va créer ces tissus cicatriciels qui varient en permanence. En effet, ils peuvent être minces, transparents et fragiles et devenir par la suite des tissus denses, opaques et épais. Le pelvis et l'abdomen sont les localisations les plus fréquentes dans l'endométriose, même si ces adhérences peuvent affecter n'importe quel organe du bassin. En fonction du type d'atteinte, elles sont à l'origine de divers symptômes comme des troubles intestinaux (constipation, saignements...), des troubles urinaires, une répercussion sur la fertilité, ainsi que des douleurs, différentes de celles de l'endométriose. Les patientes décrivent ainsi des tensions, une traction ou une raideur. Les adhérences, lorsque présentes dans des atteintes plus modérées et sévères peuvent avoir également pour résultante des anomalies comme celle du « bassin gelé » ou des « ovaires qui s'embrassent » avec une implication des nerfs pelviens [38].



**Figure 9** : Adhérences d'endométriose [40]

#### 1.2.1.4. Localisations

Le pelvis est le site le plus souvent touché, avec les ovaires, le péritoine pelvien et les ligaments utérosacrés. Des localisations plus atypiques peuvent également être observées avec le vagin (5 % des cas), les trompes de Fallope, les ligaments ronds, le tube digestif (colon, rectum, appendice, jonction rectosigmoïdienne) ou encore le col de l'utérus. Pour ce dernier, l'atteinte est généralement liée à un traumatisme cervical (curetage, biopsie, accouchement vaginal). Il peut également exister une atteinte des voies urinaires, présente dans 0,2 à 0,25 % des cas. La vessie est l'organe le plus fréquemment touché par rapport aux uretères, l'urètre et les reins (Figure 10). Dans la littérature, il est également décrit des atteintes plus rares comme par exemple celle des nerfs pelviens, du diaphragme, de la plèvre, des poumons et du cerveau. L'atteinte de l'espace pleural et des autres parties de la poitrine s'expliquerait par la présence de cellules capables de traverser l'épaisseur du muscle diaphragmique. Cela induirait une nécrose cyclique, et ces cellules formeraient alors des canaux permettant à d'autres implants d'entrer dans cette zone [41][42][43][44][45][46].



**Figure 10** : Localisations typiques de l'endométriose dans le bassin et l'abdomen [47]

A noter cependant que les localisations dépendent du type d'endométriose.

### 1.2.1.5. Classification [48][49][50]

La principale classification concernant l'endométriose est celle de l'American Fertility Society (AFS) (Tableau 1). Elle a été définie en 1979, puis modifiée à deux reprises, en 1985 et en 1996. Dans cette dernière version plus aboutie, elle change également de nom, pour coller au changement de nom de la société, et devient la classification ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Cependant, le terme de classification AFSr (AFS revisitée) est largement plus populaire. Cette classification prend en compte l'étendue et la profondeur des lésions d'endométriose, au niveau du péritoine, des ovaires et des trompes. Un score est calculé se basant sur la densité, la taille et le type de lésions. Le score est ensuite subdivisé en 4 stades.

<b>1 – Lésions péritonéales</b>		
Ne coter que la lésion la plus sévère (superficielle ou profonde)		
<b>Péritoine</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
<b>&lt; 1 cm</b>	1	2
<b>1 à 3 cm</b>	2	4
<b>&gt; 3 cm</b>	4	6
<b>2 – Lésions ovariennes</b>		
Ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des ovaires droit et gauche		
<b>Ovaire droit</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
<b>&lt; 1 cm</b>	1	4
<b>1 à 3 cm</b>	2	16
<b>&gt; 3 cm</b>	4	20
<b>Ovaire gauche</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
<b>&lt; 1 cm</b>	1	4
<b>1 à 3 cm</b>	2	16
<b>&gt; 3 cm</b>	4	20
<b>3 – Adhérences annexielles selon la circonférence</b>		
Ajouter les scores des ovaires droit et gauche et des trompes droite et gauche		
<b>Ovaire droit</b>	<b>Superficielles (ou transparentes)</b>	<b>Profondes (ou opaques)</b>
<b>&lt; 1/3</b>	1	4
<b>1/3 à 2/3</b>	2	8
<b>&gt; 2/3</b>	4	16

Ovaire gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16		
4 – Oblitération du Douglas		
Partielle		4
Totale		40
Calculer le score AFSr		
1 – Lésions péritonéales		=
2 – Lésions ovariennes		=
3 – Lésions annexielles		=
4 – Oblitération du Douglas		=
Stade de l'endométriose	Degré de sévérité	Score AFS
Stade I	Endométriose minime	1 – 5
Stade II	Endométriose modérée	6 – 15
Stade III	Endométriose moyenne	16 – 40
Stade IV	Endométriose sévère	> 40

**Tableau 1** : Classification de l'AFSr

La seconde classification a été proposée par le groupe d'étude de l'endométriose (GEE). Très similaire à celle de l'ASRM, la classification FOATI a pour avantage de prendre en compte l'inflammation péritonéale et est dite plus évolutive dans le temps (Tableau 2). Le score est calculé par rapport à différents points : les foyers endométriosiques (F), l'endométriose ovarienne (O), les adhérences (A), les lésions tubaires (T) et l'inflammation (I).

Facteurs principaux									
Grades >	0	1	2	3					
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>F</b> foyer – péritoine diamètre cumulé</li> </ul>	Sans lésion	< 1 cm	1 – 5 cm	> 5 cm ou profond					
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>O</b> endométriome ovarien menstruation par échographie ou autre imagerie</li> </ul>	Sans lésion	< 1 cm	1 – 5 cm	> 5 cm ou bilatéral					
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>A</b> adhérences avant toute lyse</li> </ul>	Sans lésion	Mobilité de la trompe et l'ovaire conservée	Conservation partielle de la mobilité de la trompe et/ou l'ovaire	Absence de mobilité de la trompe et/ou l'ovaire					
Facteurs additionnels									
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>T</b> trompe à l'hystéro salpingographie ou autre imagerie</li> </ul>	Sans lésion	Occlusion partielle (proximale ou distale)	Occlusion totale d'un côté + partielle de l'autre	Occlusion totale bilatérale et permanente					
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>I</b> inflammation :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Si hypervascularisation</li> <li>+ Si saignement au contact</li> <li>+ Si &gt; 50 % de lésions rouges ou autres marqueurs</li> </ul>								
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>CDS</b> (cul-de-sac)</li> </ul>	Sans lésion	Lésions superficielles des ligaments utéro-sacrés	Lésions profondes des ligaments utéro-sacrés	Atteinte du septum rectovaginal					
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Autres :</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>E</b> : intestins</li> <li><b>U</b> : urinaires</li> </ul>								
<b>Résultats :</b>			<b>Localisation</b>		<b>F</b>	<b>O</b>	<b>A</b>	<b>T</b>	<b>I</b>

**Tableau 2 : Classification FOATI**

Toutes ces classifications, bien qu'utiles d'un point de vue pronostic dans l'infertilité, ont pour inconvénient de rester subjectives. Il n'existe pas de corrélation entre le stade établi et l'importance des douleurs pelviennes. De plus, aucune d'entre elles ne peut être utilisée pour les lésions profondes sous péritonéales.

## 1.2.2. Épidémiologie

### 1.2.2.1. Prévalence

L'endométriose touche en moyenne 10 à 15% des femmes en âge de procréer. Cela représente 5 à 10 % de la population générale et entre 4 à 10 % des 30-40 ans. L'incidence annuelle chez les femmes de 15 à 49 ans se situe aux alentours des 0,1 %. Cependant, en raison de la physiopathologie complexe et du diagnostic qui reste difficile à poser, l'endométriose reste une pathologie dont la prévalence est très certainement sous évaluée [18][26].

### 1.2.2.2. Predisposition et facteurs de risque

L'endométriose est une maladie multifactorielle encore mal connue. De nombreux facteurs pourraient contribuer à sa physiopathologie. Certains d'entre eux vont être nécessaires au développement et au maintien des lésions d'endométriose. D'autres vont être associés à une augmentation du risque de développer cette pathologie. On peut citer notamment une prédisposition génétique ainsi que des facteurs hormonaux et environnementaux. Mais d'autres facteurs sont également évoqués, comme des anomalies obstructives génitales, un système immunitaire altéré et une réponse inflammatoire inadéquate [42].

#### a) Système immunitaire et inflammation

En 1981, W. Paul Dmowski et ses collaborateurs furent les premiers à évoquer le rôle du système immunitaire dans la physiopathologie de l'endométriose. Lors d'une étude menée sur des singes atteints d'endométriose, ils ont observé une réponse immunitaire cellulaire altérée.

Cette observation a permis d'émettre les premières hypothèses quant à l'impact d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire sur l'implantation et la persistance des cellules endométriales hors de la cavité utérine. La même année, Haney *et al* démontraient que l'endométriose était accompagnée d'un processus inflammatoire chronique avec augmentation du nombre de macrophages dans le fluide péritonéal de femmes infertiles avec de l'endométriose (versus des femmes saines et des femmes infertiles pour une autre cause) [27]. Ces macrophages vont induire la sécrétion de différentes substances comme des facteurs de coagulation, des lipides, des protéines du plasma ou encore des enzymes et des cytokines. On observe ainsi une sécrétion importante d'IL-1 qui favorise l'inflammation, la croissance et l'adhésion cellulaire. La production d'IL-1 dans le fluide péritonéal induit une également une augmentation d'IL-8, de TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$ . Ces interleukines peuvent à leur tour stimuler les macrophages, qui vont libérer de la prostaglandine (connue pour induire des douleurs pelviennes), la COX-2 ainsi que le VEGF (responsable de la néovascularisation).

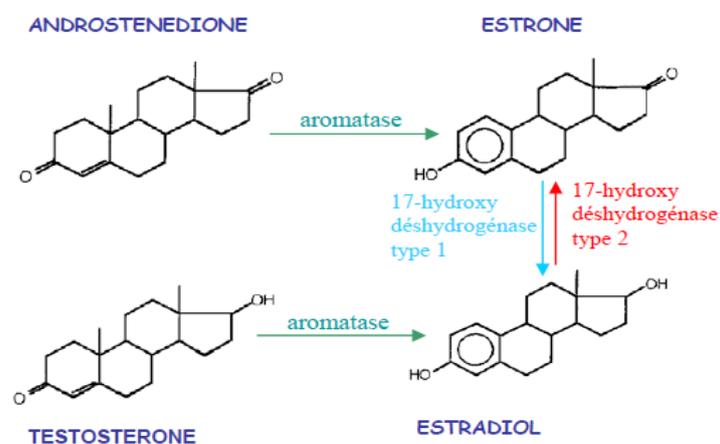
Chez les femmes atteintes d'endométriose, on retrouve également une augmentation de lymphocytes helper T CD4 dans le fluide péritonéal, ce qui supprime la médiation cellulaire en augmentant le taux d'IL-4 et 6. Il en résulte une diminution de l'activité des cellules T cytotoxiques permettant aux cellules endométriales de s'implanter en dehors de la cavité utérine.

Conjointement à cela, les chercheurs ont identifié une protéine (structurellement similaire à l'haptoglobine) dans le fluide péritonéal. Cette protéine a la capacité de se lier aux macrophages, ce qui diminue leur activité phagocytaire et augmente la production de cytokines. Pour finir, en 1991, Oosterlynch *et al* notent une réduction de l'activité des cellules NK dans le fluide péritonéal des femmes atteintes [43][51]. Les lymphocytes NK jouent un rôle dans le nettoyage de la cavité péritonéale de part leur capacité à reconnaître et détruire les cellules délétères [52].

De plus, l'endométriose est une pathologie souvent associée à d'autres maladies impliquant une inflammation et un système immunitaire déficient. En effet, les femmes atteintes d'endométriose présentent un taux plus élevé de pathologies telles que l'asthme, les allergies, la fibromyalgie et les maladies auto-immunes. C'est le cas notamment de la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus érythémateux [18][53].

## b) Facteurs hormonaux

Des altérations observées dans la synthèse des hormones stéroïdiennes pourraient influencer la capacité des cellules endométriales à adhérer, proliférer et éviter le système immunitaire. Tout d'abord, les études ont révélé une augmentation locale de la synthèse d'œstrogènes chez les femmes atteintes d'endométriose. Ce phénomène est dû à l'amplification de l'activité de l'aromatase (permet la conversion des androgènes en œstrogènes), associée à une anomalie d'expression de la 17- $\beta$ -hydroxy-stéroïd-déshydrogénase de type 2. Cette dernière permet de convertir l'estradiol (E2) en estrone (E1) pour réguler les concentrations (Figure 11). Cependant, elle ne semble pas s'exprimer dans le tissu endométrial des patientes, induisant ainsi une augmentation locale d'E2. Or, l'estradiol est essentiel à l'adhésion du tissu endométrial au péritoine, à la survie des lésions ainsi qu'à l'angiogenèse et à la production des substances inflammatoires précédemment citées [43][44][53].



**Figure 11 : Synthèse des œstrogènes [23]**

A noter, que l'augmentation de l'œstradiol va induire une synthèse de prostaglandines E2 (pro-inflammatoire) par augmentation de l'activité de la COX-2. De plus, un taux élevé en COX-2 stimulera d'avantage l'activité de l'aromatase [23][51].

D'autre part, les études ont montré une régulation négative des récepteurs à la progestérone (PR) chez les femmes atteintes d'endométriose. Cette régulation serait due à l'augmentation de l'état inflammatoire. Or, la progestérone est connue pour son action limitant la croissance de l'endomètre induite par les œstrogènes [51][53]. De plus, des études ont révélé que de nombreux gènes régulés par la progestérone étaient diminués chez les femmes atteintes d'endométriose. Des expérimentations sur les babouins ont d'ailleurs mis en évidence la présence d'un phénotype résistant à la progestérone. Cela soutient la notion que la signalisation de la progestérone serait compromise dans l'endomètre eutopique des patientes [54].

Chez certaines femmes, on observe la présence d'un climat hyper œstrogénique. Au vu des effets des œstrogènes sur le développement de l'endométriose, elles présentent un risque accru de développer cette pathologie. Ce climat hormonal est notamment présent chez les femmes ayant eu une puberté précoce. En effet le risque de développer une endométriose est inférieur chez les femmes ayant eu des premières règles tardives comparées à celles débutant une puberté avant 11 ans. Ce risque est également présent pour les femmes présentant des règles longues et abondantes (plus de 7 jours et/ou perte de plus de 80 mL de sang) et des cycles courts, de moins de 28 jours [18][51][55]. Enfin, un taux d'œstrogènes plus important est observé chez les femmes nulli ou paucipares, augmentant ainsi le risque de développer une endométriose [20].

### c) Anomalies gynécologiques

D'autres études ont cherché à établir une relation entre le développement de l'endométriose et les anomalies génitales.

La coexistence de l'endométriose et des anomalies mülleriennes est connue mais reste encore un phénomène peu compris. Les études ont révélé qu'en comparaison à des témoins, la fréquence de l'endométriose n'était pas plus élevée chez les patientes présentant une anomalie. En revanche, la fréquence augmente bel et bien chez des patientes présentant une anomalie müllérienne de type obstructive. Dans leur étude, Olive et Henderson ont étudié 64 femmes avec des anomalies mülleriennes. Ils ont trouvé que 10 sur 13 femmes avec des anomalies obstructives avaient de l'endométriose ; contre 16 femmes sur 43 sans obstruction. Sang *et al* ont également démontré que les femmes avec une atrésie cervicale présentaient une fréquence accrue d'endométriose. Ces altérations pelviennes, prédisposeraient aux menstruations rétrogrades. Si l'on se base sur la théorie de Sampson, elles contribueraient ainsi au développement de l'endométriose.

Certaines études ont également révélé une augmentation de la prévalence chez les femmes présentant des infections des voies génitales basses. La corrélation de ces infections avec l'endométriose pourrait s'expliquer de part l'activité inflammatoire locale qu'elles engendrent. Cela concorderait donc avec le terrain inflammatoire observé chez les femmes atteintes d'endométriose [22].

Pour finir, d'autres études ont reporté que les malformations utérines pourraient impacter la sévérité de la pathologie [56][57].

#### d) Facteurs génétiques

Plusieurs études ont établi que l'endométriose était une maladie avec prédisposition génétique. En effet, le risque de développer une endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale [26]. En 1981, l'étude de Simpson *et al* démontre également un risque accru chez les jumeaux monozygotes [51]. De plus, la maladie semble plus sévère lorsqu'il existe un antécédent familial. Certains gènes surexprimés chez des femmes atteintes d'endométriose ont même été identifiés, permettant ainsi de révéler des chromosomes pouvant être impliqués dans le développement de l'endométriose. C'est le cas, par exemple des chromosomes : 5q, 6q, 11q et 22q [52]. Par ailleurs, un groupe d'étude international a découvert des preuves d'une liaison significative de l'endométriose avec le chromosome 10q26. Des analyses plus fines de ce chromosome ont même suggéré une association possible de variants communs près du gène CYP<sub>2C19</sub>. Plus tard, le même groupe a également évoqué que la présence d'une ou plusieurs variantes rare du chromosome 7p13-15 serait en lien avec un risque élevé de développer de l'endométriose [44].

#### e) Facteurs socio démographiques

Certains facteurs socio-démographiques sont évoqués comme impactant dans le développement de l'endométriose. Tout d'abord, l'âge des patientes puisqu'on observe un risque plus élevé chez les femmes âgées de 35 à 44 ans [58]. Ensuite, le niveau social économique élevé semble corrélér à une prévalence plus importante. Cependant cela pourrait être biaisé par le fait que ces femmes ont un accès plus facile aux soins [28][29]. Aucune étude n'a aujourd'hui apporté suffisamment de preuves scientifiques concernant ces deux hypothèses.

En revanche, un autre élément, celui de l'ethnicité, semble plus éclairé. Les données actuelles tendent à démontrer une prévalence supérieure dans la population asiatique. Le risque de développer une endométriose serait d'ailleurs 9 fois plus important dans cette population en comparaison à la population américaine et européenne [22].

#### f) Facteurs environnementaux

Pour finir, les facteurs environnementaux susceptibles d'accroître le risque de développement d'une endométriose sont également flous. L'exposition (*in utero* ou tout au long de la vie) aux dioxines, phtalates, bisphénol, pesticides et autres perturbateurs endocriniens est notamment suspectée. En effet l'exposition à ces substances serait à l'origine d'un stress oxydatif, d'une altération hormonale ou d'une modification de la réponse immunitaire pouvant intervenir dans le développement de la pathologie. Cependant l'impact des ces facteurs reste très controversé. L'usage de certains produits cosmétiques ou certains vêtements est également évoqué. Il en est de même pour l'utilisation de certains objets comme les tampons vaginaux, puisqu'ils favoriseraient le reflux rétrograde [18][22][31][45].

#### 1.2.2.3. Facteurs protecteurs

Certains facteurs ont été évoqués comme étant des mécanismes protecteurs vis à vis de l'endométriose.

En opposition au climat hyper oestrogénique considéré comme un facteur de risque, les femmes présentant des cycles irréguliers présenteraient ainsi un moindre risque. De même, la grossesse serait protecteur vis à vis de l'endométriose et de ses symptômes. Par rapport à une femme nullipare, le risque de développer une endométriose diminuerait avec l'augmentation du nombre de naissances.

Cependant, la physiopathologie étant encore mal connue, l'impact de la grossesse sur cette pathologie reste assez peu exploré. Des études ont d'ailleurs évalué que les femmes enceintes souffrant d'endométriose présentaient un risque plus élevé de placenta praevia, de naissance avant terme (< 37 semaines), de fausse couche, d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel et d'accouchement par césarienne [46] [55]. L'influence présumée positive de la grossesse s'explique cependant assez logiquement, puisqu'elle permettrait de stopper l'ovulation. Or il a été démontré que l'ovulation favorisait une inflammation, une irritation ainsi que le risque de menstruations rétrogrades. En s'appuyant sur cet argument, d'autres facteurs peuvent être suspectés d'agir positivement sur l'endométriose. C'est le cas notamment, de l'allaitement prolongé (qui a bel et bien montré un effet protecteur), de l'utilisation d'AINS ainsi que de la prise d'une contraception orale. La contraception orale a en effet montré un risque réduit et présente un double intérêt puisqu'elle permet également de stopper les symptômes principaux [21][44][51].

Compte tenu de la dépendance de l'endométriose vis à vis des œstrogènes, les facteurs diminuant ces derniers peuvent également être considérés comme protecteurs. C'est le cas notamment du tabagisme et de l'activité physique. De plus, une activité sportive intense, comme chez les grands athlètes peut également être à l'origine d'une aménorrhée prolongée augmentant cette protection [51][53][59].

L'importance du terrain inflammatoire a bien été établi chez les femmes atteintes d'endométriose. Ainsi des opérations telles que la ligature des trompes ou l'hystérectomie, préviendraient d'une inflammation chronique et pourraient ainsi être considérées comme protectrices vis à vis de la pathologie [51].

Certaines études laissent entendre que l'obésité serait un facteur protecteur vis à vis de l'endométriose [53]. Cela serait en accord avec d'autres études qui semblent de l'avis qu'un petit indice de masse corporel serait un facteur aggravant et à risque de développer de l'endométriose [20][59].

### 1.2.3. Signes cliniques

Les signes cliniques de l'endométriose sont multiples puisqu'ils dépendent principalement des localisations et du type d'endométriose. Ainsi ces symptômes varient d'une femme à une autre [21]. Rappelons également que la moitié d'entre elles sont asymptomatiques. Lorsque ce n'est pas le cas, et que la pathologie est symptomatique, l'endométriose est associée à une altération de la qualité de vie [26]. Les symptômes sont le plus souvent progressifs au cours de la vie des femmes atteintes. Cependant, ils peuvent également rester stables voir même régresser. On observe généralement un phénomène de quiescence à la ménopause, bien qu'il existe également des femmes ménopausées symptomatiques, décrites dans la littérature [53][60].

Les principaux symptômes décrits peuvent être regroupés selon les « 5D », représentant respectivement les dysménorrhées, les douleurs chroniques, les dyspareunies, la dysurie et la dyschésie [20].

#### 1.2.3.1. Les dysménorrhées

Les dysménorrhées désignent les douleurs pelviennes, médianes ou bilatérales qui accompagnent les règles. Elles peuvent être primaires ou secondaires. Dans le cas de l'endométriose il s'agit de dysménorrhées secondaires puisqu'elles sont corrélées à une affection gynécologique [61]. Elles sont présentes chez 79 % des femmes atteintes d'endométriose [62]. C'est la principale plainte chez les patientes, celle qui les pousse généralement à consulter un professionnel de santé [27][63]. La pathologie est d'ailleurs retrouvée chez 40 à 60 % des femmes qui se plaignent de dysménorrhées [18]. Ces douleurs sont donc un indice diagnostique précieux, notamment si elles apparaissent après des années de règles relativement indolores [64].

De même, les dysménorrhées bien que phénomène touchant 1/3 des femmes, doivent amener à être étudiées plus profondément si elles induisent un retentissement sur la vie sociale et professionnelle des femmes qui en souffrent. Des dysménorrhées résistantes aux antalgiques classiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent aussi aiguiller vers le diagnostic d'une endométriose [33][65].

La physiopathologie des dysménorrhées est notamment corrélée à la synthèse de prostaglandines (PGE2 et PGF2). Ces dernières présentent des propriétés vasoconstrictrices. L'augmentation du taux de prostaglandines induit ainsi les contractions utérines à l'origine des douleurs. Or, on a vu précédemment que la production de ces médiateurs pro-inflammatoires était accentuée par l'estradiol, expliquant ainsi ce symptôme présent chez les patientes [51][61].

#### 1.2.3.2. Les douleurs chroniques

Les douleurs chroniques surviennent chez 69 % des femmes atteintes d'endométriose [62]. Ces dernières peuvent souffrir de douleurs sévères et progressives pendant et en dehors de leurs cycles menstruels. Elles peuvent apparaître à différentes localisations. Les femmes décrivent ainsi des douleurs dans le bas de l'abdomen, l'intestin, la vessie, le bas du dos ou encore les jambes [17]. Le syndrome douloureux chronique est le principal facteur impactant sur la qualité de vie des patientes [22]. Il peut ainsi avoir des répercussions psychiques, physiques et sociales importantes [26]. Ces douleurs peuvent également avoir pour conséquence des troubles du sommeil induisant ainsi une fatigue chez les patientes [17].

Ces douleurs sont liées aux foyers endométriosiques et sont donc dépendantes de l'inflammation provoquée, expliquant ainsi la multitude de localisations possibles [20][65]. Cependant, il n'existe aucune corrélation entre l'intensité des douleurs et le stade de la pathologie, ni même avec le volume lésionnel [18][66].

Plusieurs études ont mis en évidence, qu'en plus de cette discordance anatomo-clinique, l'endométriose était associée à une modification des seuils de la douleur [26]. En effet, les douleurs débutent généralement au début de la ménarche, et ont tendance à augmenter en sévérité à mesure que les processus inflammatoires persistent. Cela a pour conséquence un conditionnement récurrent du système nerveux, induisant un phénomène de sensibilisation centrale [44]. Ainsi, la douleur persistante d'endométriose augmente la sensibilisation à la douleur, y compris sur des sites non liés anatomiquement aux lésions [67].

#### 1.2.3.3. La dyspareunie

La dyspareunie correspond aux douleurs ressenties pendant et après un rapport sexuel. Chez les patientes atteintes d'endométriose, la dyspareunie est le plus souvent grave et profonde. La douleur ressentie est située au niveau du bas ventre et est corrélée à la présence de lésions vaginales ou au niveau de la cloison recto-vaginale [66][68]. Ces douleurs peuvent également être le résultat des phénomènes inflammatoires qui accompagnent l'endométriose et notamment de la présence d'adhérences au niveau de l'utérus ou du vagin [38][66]. C'est un symptôme fréquent, qui concerne environ 50 % des patientes [62]. De plus, une dyspareunie profonde est évocatrice d'une endométriose dans 30 à 40 % des cas [65].

#### 1.2.3.4. La dysurie et les autres troubles urinaires

Des lésions situées au niveau du cul-de-sac vésico utérin peuvent induire des troubles fonctionnels urinaires importants. On retrouve ainsi une multitude de symptômes pouvant être décrits comme ceux d'une infection urinaire. Ainsi les femmes atteintes d'endométriose peuvent présenter une dysurie (= difficulté à vider la vessie), des douleurs sus-pubienne notamment pendant la miction, une pollakiurie (= besoin d'uriner plus souvent que la normale) ainsi qu'une urgenturie (= besoin urgent et irrésistible d'uriner).

Il peut également avoir une présence anormale de sang dans les urines (= hématurie). Ces cystites sont liées à la compression des nerfs de la vessie [64]. A noter que ces signes fonctionnels sont tous à recrudescence cataméniale, c'est à dire que leur intensité augmente généralement au moment des menstruations [26]. Ces symptômes peuvent induire progressivement une compression de l'uretère aboutissant à des destructions du parenchyme rénal [69].

#### 1.2.3.5. La dyschésie et les autres troubles digestifs

L'atteinte intestinale est décrite dans 3 à 34 % des cas. Les lésions souvent superficielles induisent le plus souvent des atteintes asymptomatiques. Si les lésions sont plus profondes, les patientes décrivent principalement des irritabilités intestinales et des douleurs abdominales [70]. Les patientes souffrent alors de dyschésie (douleurs et difficulté à la défécation), de ballonnements et de troubles intestinaux [17][26]. Les femmes peuvent alors présenter une alternance de diarrhées et de constipations, associées à des nausées et des vomissements [69]. Dans les cas les plus rares (0,9 % des cas), des anneaux de sténose peuvent se développer et être à l'origine d'une occlusion intestinale. Enfin lorsque la paroi intestinale est atteinte, des rectorragies peuvent être observées [69][70]. Une nouvelle fois, ces symptômes ont pour caractéristique d'apparaître et/ou d'accroître en période menstruelle [17][64] [70].

#### 1.2.3.6. Les hémorragies

Les femmes atteintes d'endométriose peuvent présenter des symptômes tels que des ménorragies, des métrorragies prémenstruelles ou encore des saignements provoqués par un rapport sexuel. Dans le cas d'une endométriose externe, ces signes cliniques restent rares, puisqu'ils évoquent d'avantage l'existence d'une adénomyose, générant plus fréquemment des saignements [65].

### 1.2.3.7. L'infertilité

#### a) Épidémiologie

L'infertilité est un phénomène majeur pour les femmes qui souffrent d'endométriose, car plus fréquente que dans la population générale. Les études révèlent que 30 à 50 % d'entre elles sont concernées par un problème de fertilité [71]. C'est également un élément intéressant pour permettre la pose du diagnostic d'endométriose, puisque 20 à 50% des femmes atteintes d'infertilité sont également atteintes de cette pathologie [20]. L'endométriose peut ainsi être découverte de manière fortuite lors d'une consultation médicale pour un problème de fertilité. Des études ont révélé que la probabilité de fécondation mensuelle chez les femmes atteintes était située entre 2 et 10 % contre 15 à 25 % pour les couples sains [71].

#### b) Infertilité et endométriose

Il existe plusieurs théories qui pourraient expliquer la corrélation entre l'endométriose et les problèmes de stérilité chez les patientes.

Tout d'abord, nous avons vu que l'endométriose était reliée à des perturbations de l'environnement péritonéal associées à un terrain inflammatoire. Or, le liquide péritonéal est en contact avec le micro environnement tubaire dans lequel se produit la fécondation. Ainsi de légères altérations de ce liquide pourraient avoir des conséquences néfastes sur la reproduction indépendamment de toute atteinte anatomique. C'est le cas notamment des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des prostaglandines qui peuvent avoir un effet délétère sur la fonction des spermatozoïdes, des ovocytes, des embryons ou même des trompes de Fallope. D'autre part, les immunoglobulines (IgG et IgA) et les lymphocytes retrouvés dans l'endomètre des patientes sont suspectés d'altérer les récepteurs endométriaux et donc l'implantation de l'embryon après la fécondation [27][71].

On peut également évoquer la progestérone, qui possède une action cruciale dans le fonctionnement normal de l'appareil reproducteur féminin. Cette dernière est impliquée dans la régulation de divers gènes de l'endomètre, y compris ceux qui interviennent lors des interactions vitales requises pour l'implantation. On a vu précédemment que les femmes atteintes d'endométriose présentaient une résistance à la progestérone conduisant donc à la perturbation des réseaux de gènes qu'elle régule, affectant ainsi les fonctions vitales de l'appareil reproducteur féminin [54]. L'implantation de l'embryon peut également être perturbée par une diminution de la production de certaines molécules d'adhésion cellulaire [71].

Les femmes atteintes d'endométriose peuvent également présenter plusieurs troubles endocriniens et ovulatoires tels qu'un syndrome des follicules lutéinisés non rompus, un dysfonctionnement de la phase lutéale, une croissance folliculaire anormale et des surtensions prématurées de LH. De ces troubles peuvent résulter des embryons de moins bonne qualité. Les taux de progestérone et de cytokines vont notamment jouer sur la maturation des ovocytes ; ainsi les embryons se développeront plus lentement [71].

Pour finir, les différentes lésions d'endométrioses peuvent avoir des répercussions de part leur localisation. Les lésions tubaires peuvent par exemple, induire un fonctionnement anormal voir une obstruction des trompes de Fallope. De même, les adhérences pelviennes ainsi que la formation d'un tissu cicatriciel sont à l'origine d'une distorsion des organes pouvant perturber les fonctions de reproduction. Ainsi les processus adhérentiel vont venir gêner la captation de l'ovocyte, et les adhérences ovariennes ou la présence d'endométriomes peuvent quant à eux, induire une anovulation ou une dysovulation [65][71].

## 1.2.4. Conséquences associées à l'endométriose

### 1.2.4.1. Prévalence accrue de pathologies

Comme nous l'avons vu précédemment, les femmes atteintes d'endométriose présentent une prévalence accrue d'autres pathologies chroniques [67]. C'est le cas notamment des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn [53]. Les études révèlent également que ces femmes sont plus à risque d'allergies, d'asthme, d'hypothyroïdie, de fibromyalgie ou encore de syndrome de fatigue chronique [28] (Tableau 3).

	Prévalence dans la population générale féminine	Prévalence chez les femmes atteintes d'endométriose
Lupus érythémateux	0,04 %	0,8 %
Polyarthrite rhumatoïde	1,2 %	1,8 %
Allergies	18 %	61 %
Asthme	5 %	12 %
Hypothyroïdie	1,5 %	9,6 %
Fibromyalgie	3,4 %	5,9 %
Fatigue chronique	0,03 %	4,6 %

**Tableau 3** : Comparaison des prévalences de différentes pathologies dans la population féminine générale et chez les femmes atteintes d'endométriose [28]

D'autre part, certaines études ont cherché à mettre en évidence un lien entre cancer et endométriose. Selon les études, les femmes atteintes de cette pathologie présenteraient un risque 2 à 3 fois plus élevé de cancer de l'ovaire, ainsi qu'un risque accru de développer d'autres cancers comme celui de l'endomètre ou du sein [53]. Cependant, selon l'HAS, ce risque reste modeste et le lien de causalité entre endométriose et cancer de l'ovaire n'est d'ailleurs pas démontré [45].

#### 1.2.4.2. Impact sur la qualité de vie

L'endométriose est une pathologie chronique qui va impacter négativement sur différents aspects de la vie des femmes qui en souffrent [17]. Tout d'abord, l'endométriose et ses traitements peuvent chez certaines femmes, être à l'origine de troubles de l'humeur (forte anxiété, incidence accrue de dépression), de troubles du sommeil et d'une fatigue chronique. Les symptômes de l'endométriose vont également induire des difficultés familiales (éducation, capacité à jouer avec les enfants, divorces fréquents...), professionnelles (arrêts maladies fréquents, incompréhension de la part des employeurs...), sociales (isolement, solitude face à la maladie, incompréhension des proches, limitation des loisirs et des activités quotidiennes...), affectives, sexuelles (liées aux symptômes de l'endométriose) et même financières (perte de productivité et de revenus, coût des traitements et des soins...) [17][28][67][72]. Le compagnon et l'entourage proche d'une femme atteinte d'endométriose vont également subir les effets néfastes de cette pathologie. Un sentiment d'impuissance face aux symptômes et aux souffrances peut ainsi naître et être à l'origine d'un renferment dans la maladie [72]. Une étude de Fourquet *et al* portant sur une cohorte de 108 patientes, a résumé la répercussion de la pathologie sur différents aspects de la vie quotidienne [28](Tableau 4).

Limitations dans les tâches quotidiennes	79%	Sommeil	54%
Relations sexuelles	66%	Activité sociale	48%
Exercice physique	56%	Relations avec les enfants	45%
Appétit	54%		

**Tableau 4** : Répercussion sur différents aspects de la vie des patientes (n=108) [28]

L'impact de l'endométriose et de ses symptômes sur ces différents aspects de la vie des femmes qui en souffrent, est donc associé à une baisse importante de leur qualité de vie. Cette incidence est d'autant plus importante lorsque ces femmes présentent un retard de diagnostic [63].

### 1.2.5. Diagnostic

Selon l'HAS et le CNGOF, l'endométriose est une pathologie « mal repérée ». Son diagnostic reste encore difficile à poser notamment au vu de la diversité des symptômes, la chronicité de ces derniers mais également à cause d'une mauvaise connaissance de la part des professionnels de santé. Ainsi, le diagnostic précoce est rare, puisque le délai entre la première consultation et la pose du diagnostic définitif est compris entre 4 à 7 ans. A noter également que les études estiment que 6 cas d'endométriose sur 10 ne seraient pas diagnostiqués, induisant une errance médicale chez certaines femmes atteintes de cette pathologie [18][67][73].

#### 1.2.5.1. Interrogatoire

L'interrogatoire est fondamental dans le diagnostic de l'endométriose [20]. Il est dans un premier temps basé sur les signes cliniques qui peuvent être évocateurs de la pathologie. A noter cependant, qu'aucun d'entre eux n'est pathognomonique [65]. Il va donc falloir rechercher la présence des symptômes décrits précédemment : les 5D ainsi que la présence éventuelle d'une infertilité [31]. Le symptôme principal que sont les douleurs doit être analysé minutieusement permettant dans certains cas de confirmer ou infirmer d'autres diagnostics différentiels (dysménorrhées primaires, pathologies ovariennes, adénomyose etc.) [18]. Ainsi, une douleur seule est insuffisante pour être utilisée comme facteur diagnostic. Cependant, si une femme décrit une douleur chronique, persistante (malgré les traitements par AINS notamment) et progressive, cela augmente la probabilité d'une association avec de l'endométriose [67]. De même, l'évaluation du syndrome douloureux doit être associée à sa recrudescence menstruelle et à son impact sur la qualité de vie des patientes [73]. Ce dernier point est un critère essentiel, permettant notamment de distinguer les douleurs de cycles des douleurs anormales qui doivent pousser à investigation [21].

De cela, découle un rôle essentiel des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sage-femmes...) qui ne doivent pas négliger la plainte de ces femmes, et notamment des adolescentes. En effet, il a été observé que le délai de diagnostic était plus important chez les adolescentes que chez les femmes adultes. Il est donc important que les praticiens évaluent les symptômes qui méritent d'être soupçonnés aussi sérieusement chez les adolescentes que chez les adultes [67].

Dans un second temps, l'interrogatoire va permettre d'évaluer la présence ou non de facteurs de risque. Seront donc recherchés, des caractéristiques vis à vis des cycles menstruels (durée, fréquence, apparition des premières règles etc.) ainsi que de potentiels antécédents familiaux [31]. A noter cependant, que malgré la prédisposition génétique de cette pathologie, le dépistage systématique n'est pas nécessaire, surtout sachant que 50 % des femmes atteintes seront asymptomatiques [18].

#### 1.2.5.2. Examen clinique

L'examen clinique commence généralement par une palpation abdominale et pelvienne. Elle permet de détecter une sensibilité utérine mais également la présence éventuelle d'une masse pelvienne ou de nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas [21].

Les cliniciens peuvent ensuite pratiquer une inspection au spéculum pour visualiser des lésions bleutées au niveau du vagin, de la vulve ou du col. Cet examen permet également d'évaluer si l'utérus est douloureux, plus volumineux que la normale ou même s'il est rétro-versé. Il est important de préciser que ces examens doivent si possible être réalisés pendant la période menstruelle, car cela augmenterait la sensibilité.

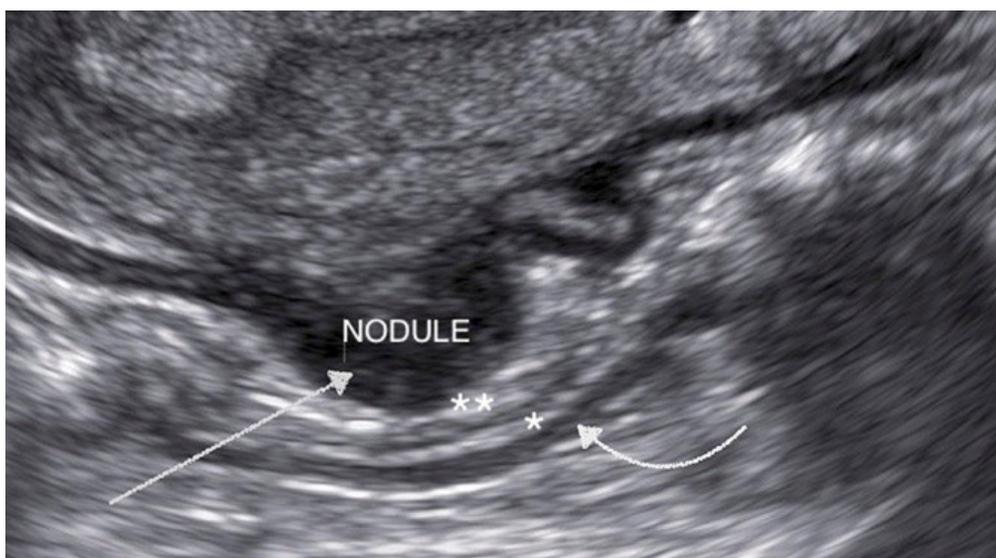
Pour finir, les praticiens peuvent également réaliser un toucher vaginal, qui peut être complété par un toucher rectal. Le toucher vaginal permet d'apprécier le volume de l'utérus, sa régularité, sa mobilité (possibilité d'annexes fixées par des lésions), sa position, ou encore la présence de nodules ou d'une masse, douloureuse ou non. Le toucher rectal va permettre une palpation bilatérale de la cloison recto vaginale, à la recherche d'éventuelles lésions profondes sous péritonéales [20][26][31][65].

### 1.2.5.3. Examens paracliniques

#### a) Imagerie

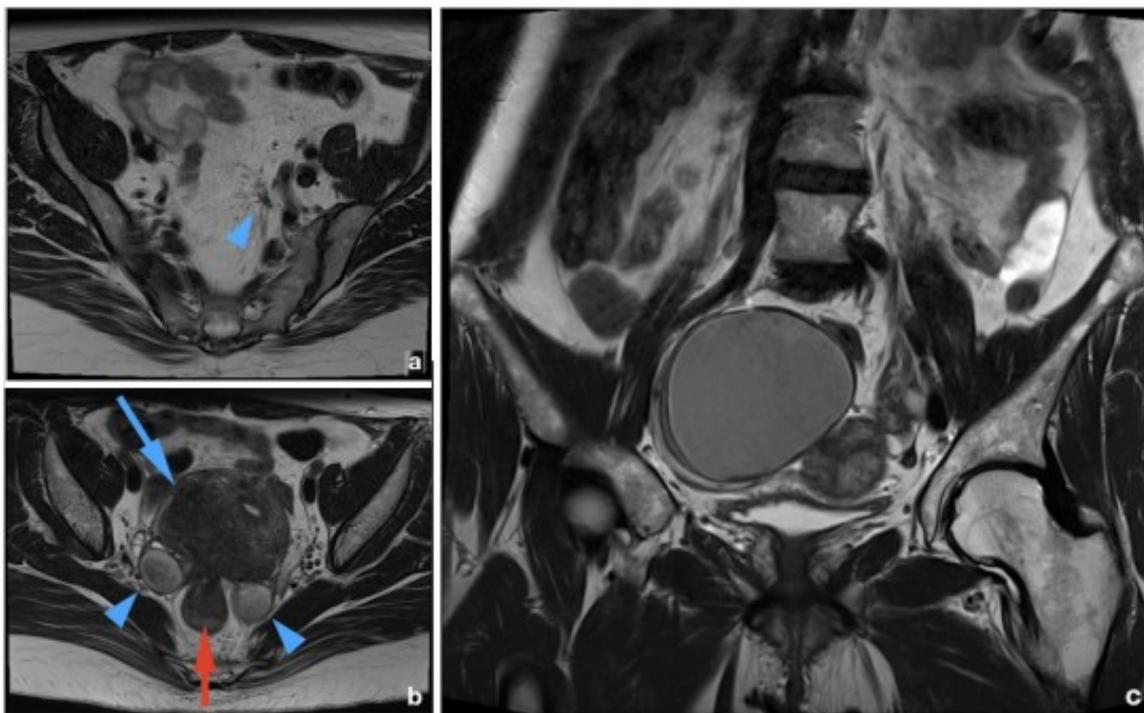
Les examens de première intention sont l'échographie pelvienne et endovaginale ainsi que l'IRM pelvienne.

L'échographie a pour avantage d'être peu invasive, peu chère, et permet de visualiser les masses pelviennes ainsi que certaines lésions profondes évocatrices [20][21][73] (Figure 12). A noter cependant que l'absence de lésions à l'échographie ne permet pas d'éliminer totalement le diagnostic d'endométriose [26].



**Figure 12** : Visualisation échographique de la cloison resto-vaginale [74]

L'IRM est moins spécifique, mais plus sensible que l'échographie. Elle est notamment indispensable à la détection de lésions postérieures au pelvis [20][26] (Figure 13). Bien que ce soit un examen non invasif, il reste très coûteux et n'est pas accessible partout. De plus, tout comme l'échographie, l'interprétation de cet examen dépend aussi du praticien qui le réalise [67].



**Figure 13 :** Imagerie d'endométriose par IRM - Nodule endométriotique (a et b-flèche bleue), lésion dans le cul-de-sac envahissant la paroi rectale (b-flèche rouge), endométriome bilatéral (b-pointes bleues), masse kystique de l'ovaire droit (c) [75]

Comme l'IRM et l'échographie ne permettent pas une observation satisfaisante des lésions superficielles, le diagnostic définitif d'endométriose ne peut être donné qu'au travers d'interventions chirurgicales [26][63]. C'est le cas notamment de la laparoscopie (ou coelioscopie) qui permet de visualiser les lésions ainsi que de confirmer par biopsie l'origine histopathologique de ces dernières [21][22][42][53]. Cependant, l'examen n'est pas réalisé en première intention, car il s'agit d'une opération très invasive [21].

Dans une étude, Soliman *et al* ont d'ailleurs rapporté que le diagnostic d'endométriose par des méthodes chirurgicales rallongeaient le délai entre la première consultation et le diagnostic, par rapport à des méthodes non chirurgicales [67]. La laparoscopie n'est donc recommandée que lorsque les autres examens révèlent des résultats discordants [73]. Cela a pour conséquence qu'un nombre important de femmes, bénéficient d'un traitement (symptomatique) avant même l'obtention du diagnostic définitif [67]. C'est le cas notamment des adolescentes, chez qui la laparoscopie est évitée [62].

Il existe d'autres examens complémentaires qui peuvent également être utilisés en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention. C'est le cas, par exemple du colo scanner, de l'écho endoscopie rectale, des ultrasons trans-vaginaux ou encore l'hystérogaphie qui permet la détection de lésions tubaires proximales [20][26][63].

#### b) Biologie

Ces dernières années, on peut observer le développement de techniques non invasives, avec notamment l'utilisation de biomarqueurs [22]. Le plus courant, c'est le dosage du CA-125, une glycoprotéine complexe découverte dans les années 80. Le CA-125 est un déterminant antigénique de différenciation coelomique. Il est notamment produit par l'endomètre ainsi que d'autres tissus d'origine Müllérienne comme l'endothélium tubaire, l'endocol ou les cellules mésothéliales du péritoine. Sa sécrétion varie avec le cycle menstruel et il est établi que son taux plasmatique ne doit pas dépasser les 35 UI/mL. En dehors, du premier trimestre de grossesse et de la stimulation ovarienne, ce taux peut augmenter dans le cadre de pathologies bénignes (cirrhose, pancréatite, tumeurs ovariennes bénignes etc.) ou malignes (cancer du poumon, cancer digestif, cancer du sein, adénocarcinome etc.).

Dans l'endométriose, la sécrétion de CA-125 pourrait être augmentée de part la présence des lésions et de l'inflammation mais également par une synthèse plus importante de l'endomètre, de l'ovaire et des cellules mésothéliales. Cependant, seulement 10 % des biopsies d'endométriose se révèlent positives à ce marqueur. De plus, il semblerait que certaines femmes saines aient un taux sérique naturellement supérieur à 35 UI/mL. Au final, le dosage de CA-125 ne semble pas assez spécifique ni même assez sensible pour être utilisé comme un marqueur diagnostic d'endométriose. En revanche, il peut être utile en tant qu'argument supplémentaire à la cœlioscopie, surtout qu'il est peu coûteux et peu contraignant. De plus des études, lui suggèrent un intérêt diagnostic pendant la période des règles. En effet, des taux significativement plus élevés ont été retrouvés chez des femmes endométriosiques pendant leurs règles, en comparaison à des femmes non atteintes. Certains cliniciens ont supposé que l'application d'une valeur seuil plus basse (16 UI/mL) serait également intéressante dans le diagnostic d'endométriose. A noter également, que le dosage de CA-125 semble corrélérer avec les stades définis par l'AFSr, et que ce dernier se révèle significativement élevé chez les femmes présentant des formes sévères (III et IV) d'endométriose [23][65].

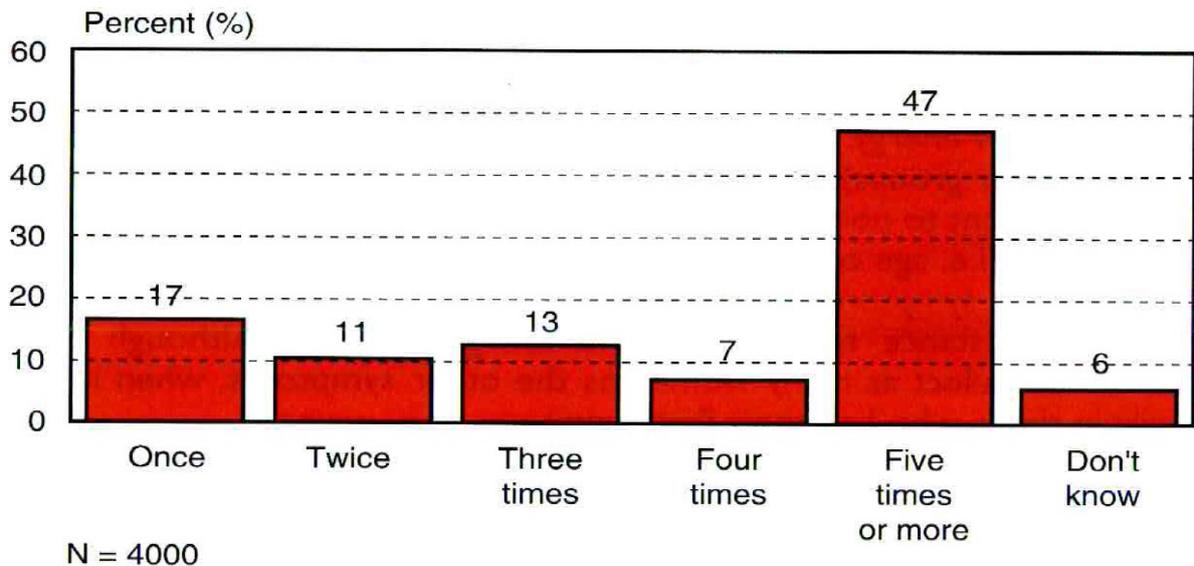
D'autres marqueurs biologiques semblent être augmentés chez les femmes atteintes d'endométriose : cytokines du liquide péritonéal (IL-6, TNF- $\alpha$ ), facteurs angiogéniques et facteurs de croissance. Ils méritent d'être évalués même si aucun d'entre eux ne s'est avéré être un outil clinique définitif pour le diagnostic de l'endométriose [21][23].

#### 1.2.5.4. Rôle du pharmacien dans le diagnostic de l'endométriose

Avant toute chose, il est important de rappeler que les pharmaciens d'officine n'ont pas la capacité de poser quelconque diagnostic. En revanche, ils peuvent être un maillon essentiel dans le parcours de soin d'une patiente atteinte d'endométriose.

En effet, le pharmacien présente comme avantage d'être le seul professionnel de santé accessible facilement, sans rendez vous et sur de larges plages horaires. Il a un rôle majeur dans l'orientation d'une patiente : face à une femme présentant des symptômes, il sera ainsi en capacité de l'orienter vers son médecin traitant ou son gynécologue s'il le juge nécessaire [76]. De plus, il est en première ligne vis à vis de l'automédication et notamment la dispensation des antalgiques et anti spasmodiques (type phloroglucinol) que les femmes peuvent être amenées à utiliser dans le traitement des dysménorrhées. Il est important que le pharmacien veille non seulement au bon usage de ces médicaments, mais également que la plainte de ces femmes ne nécessiterait pas une orientation médicale [23]. Comme tout professionnel de santé, les pharmaciens d'officine ont ainsi un rôle important, pouvant aider à une pose de diagnostic plus précoce.

Il semble également essentiel que les pharmaciens comme tous les professionnels de santé luttent contre la banalisation des dysménorrhées ; et cela dans le but d'améliorer le diagnostic et limiter le nombre de femmes qui se retrouvent dans une errance médicale. En effet, aujourd'hui il est faussement reconnu par beaucoup que les dysménorrhées sont « normales » et que chaque femme est susceptible d'en souffrir au moins une fois dans sa vie. Ainsi, il existe une certaine pudeur chez les femmes à aborder ce sujet. Une étude publiée en 2014 a ainsi révélé qu'en moyenne les femmes attendaient plus de 4 ans et demi pour évoquer avec un médecin leurs douleurs menstruelles. Cette même étude a également révélé que 61% des femmes se plaignant de dysménorrhées se voyaient répondre que « rien n'allait mal ». De plus, 47% des femmes interrogées ont du consulter pour ce type de symptômes 5 fois ou plus avant qu'un diagnostic ne soit finalement posé par un professionnel de santé [77](Figure 14).



**Figure 14** : Nombre de fois que le médecin a été vu avant le diagnostic [77]

L'endométriose est une pathologie complexe pouvant être à l'origine de tableaux cliniques très variés chez les femmes qui en souffrent. En effet, les lésions peuvent prendre différents aspects et atteindre diverses localisations et organes variés. En découle alors de multiples symptômes, là encore très variables selon les patientes. Cette complexité fait de l'endométriose une pathologie parfois difficile à identifier et donc à diagnostiquer.

D'autre part, cela obligera la mise en place d'une prise en charge individualisée et adaptée à chaque femme souffrant d'endométriose.

### **1.3. Prise en charge et traitements**

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de l'endométriose. Les stratégies thérapeutiques ont pour objectif le soulagement des douleurs et des autres symptômes. Le but étant de diminuer les lésions d'endométriose, favoriser la possibilité d'une grossesse et améliorer la qualité de vie des patientes [71][78]. La prise en charge repose principalement sur la chirurgie ou les traitements hormonaux [79]. Le choix de ce traitement doit prendre compte de la situation clinique [80]. Ainsi, il dépend de la symptomatologie (type et intensité des douleurs, infertilité) ; de l'étendue, la localisation et la sévérité des lésions mais également d'un désir potentiel de grossesse [20][81].

A noter qu'il n'existe pas d'indication à prescrire quelconque traitement chez une patiente asymptomatique. En effet, les recommandations préconisent une prise en charge lors d'un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsque la pathologie entraîne une altération du fonctionnement d'un ou plusieurs organes [26].

De plus, quelque soit le type d'atteinte, la prise en charge de l'endométriose se doit d'être multidisciplinaire. Ainsi l'évaluation de la pathologie et son traitement peuvent faire intervenir différents professionnels : gynécologues, radiologues, psychologues, spécialistes de la douleur, spécialistes en AMP, sexologues, travailleurs sociaux, sophrologues etc... [10][26].

### **1.3.1. Traitements médicamenteux**

#### 1.3.1.1. Généralités

Le traitement médicamenteux de l'endométriose repose sur le caractère hormono-dépendant de la maladie [2]. Ainsi le traitement de référence, est un traitement hormonal qui a pour but d'induire une aménorrhée par blocage de l'activité ovarienne [10]. L'interruption des règles et donc des saignements au niveau des lésions d'endométriose, va permettre de faire régresser les lésions et donc d'atténuer les douleurs [82]. Ce traitement suppressif est un traitement symptomatique et non curatif, permettant de ralentir la progression des lésions [20]. Il est souvent utilisé en première intention mais peut également être utilisé en complément de la chirurgie [83]. De nombreuses femmes avec suspicion d'endométriose reçoivent également ce type de traitement, dans l'objectif de contrôler les douleurs [53]. Chez les femmes atteintes d'endométriose, et notamment les adolescentes, une attention particulière doit ainsi être apportée quant au choix de la contraception [62].

Les médicaments utilisés sont les contraceptifs œstroprogestatifs combinés, les progestatifs, les agonistes de la GnRH et le danazol [71][80]. A cela, se rajoute les antalgiques, les anti-spasmodiques et les AINS qui peuvent également être utilisés dans le traitement symptomatique de l'endométriose [23]. Le choix du traitement est guidé par la patiente et ses attentes, mais doit également tenir compte des effets indésirables ou contres indications de ces médicaments [81].

### 1.3.1.2. Les différents traitements médicamenteux de l'endométriose

#### a) Antalgiques et anti-spasmodiques

Le paracétamol, antalgique de pallier 1, peut être utilisé mais n'est pas très efficace sur les douleurs d'endométriose [84]. Il n'existe d'ailleurs pas de données quant à son efficacité dans l'endométriose douloureuse. C'est le cas également des opioïdes de pallier 2 et 3 qui n'ont pas été évalués [26].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont quant à eux, une efficacité prouvée dans l'endométriose [84]. Ils diminuent les douleurs dans 72 % des cas [20]. Leur efficacité peut notamment s'expliquer de part la participation des molécules pro-inflammatoires dans la physiopathologie de l'endométriose [53]. Cependant, ils ne doivent pas être utilisés sur le long cours en raison de leurs effets secondaires au niveau gastrique et rénal [82].

Concernant les antispasmodiques comme le phloroglucinol (Spasfon®), ils ne sont pas recommandés dans le traitement des douleurs pelviennes, quelque soit leurs étiologies. Ils peuvent cependant être utilisés comme un traitement d'appoint dans la prise en charge des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie [85].

#### b) Contraceptifs œstroprogestatifs

Les contraceptifs œstroprogestatifs sont recommandés en première intention, et notamment pour les patientes de moins de 16 ans [27][82]. On recommande le plus souvent une administration en continue, aboutissant à terme à une atrophie de l'endomètre [2]. Ces contraceptifs combinés ont montré une efficacité sur les dysménorrhées, la dyspareunie et la douleur chronique [81]. Selon une étude de Vercellini *et al*, 80 % des patientes seraient satisfaites vis à vis de la prise en charge des dysménorrhées [10].

La voie vaginale peut également être envisagée. Ainsi l'anneau contraceptif a montré une efficacité dans la diminution des dysménorrhées, des douleurs non menstruelles et des dyspareunies avec nodules recto vaginaux [81].

A noter cependant, que malgré leur efficacité, aucun de ces contraceptifs n'a d'AMM spécifique dans le traitement de l'endométriose [23].

### c) Progestatifs

Les progestatifs seuls, administrés en continu sont largement utilisés (Tableau 5). Ils ont un effet reconnu sur les lésions et les symptômes de l'endométriose [2]. Ces hormones de synthèse ont une activité similaire à la progestérone et agissent par le biais de 3 principaux mécanismes d'action. Leur administration continue induit une activité anti-œstrogénique et une décidualisation de l'endomètre. Pour finir, les progestatifs vont agir directement sur les lésions endométriosiques, permettant à terme une nécrose de cette dernière [10]. Les études cliniques indiquent que les progestatifs sur le long terme seraient le choix le plus efficace dans le traitement de l'endométriose [80].

En première intention, la pose d'un système intra-utérin au lévonorgestrel est recommandée. En deuxième intention, on peut utiliser une contraception micro-progestative orale au désogestrel, le diénogest ou un implant sous cutané à l'étonogestrel [82]. Le DIU, le désogestrel et l'implant à l'étonogestrel ont une efficacité significative sur la diminution des douleurs d'endométriose [81]. L'implant et le DIU ont pour avantage d'assurer une durée d'action importante, cependant ils peuvent entraîner des modifications variables et imprévisibles des saignements [62]. Quant au diénogest, il est le seul à bénéficier d'une AMM dans l'endométriose [81]. Le princeps du diénogest, Visanne® n'est pas remboursé par la sécurité sociale. En revanche, depuis avril 2020, le diénogest est inscrit au répertoire des génériques. Ces nouveaux génériques, sont quant à eux, pris en charge par la sécurité sociale [86].

Selon les études, 2mg de diénogest par jour diminueraient significativement les manifestations douloureuses chroniques, les dysménorrhées et les dyspareunies.

De plus, la probabilité de rechute à l'arrêt ainsi que les effets indésirables qu'il induit sont relativement faibles. Le diénogest présente donc une bonne efficacité, une sécurité et une bonne tolérance, favorisant l'adhésion au traitement [80]. Cependant, il est important de noter que bien qu'il s'agisse d'un progestatif, il n'est pas considéré comme un contraceptif. Une méthode contraceptive non hormonale doit donc être préconisée dans le cadre d'un non désir de grossesse [86].

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie/durée d'action
Lévonorgestrel	Mirena®	Dispositif intra utérin 52 mg (20µg/24h)	Efficace sur 5 ans
Désogestrel	Cérazette®	Comprimé 75 µg	1 comprimé par jour en continu et à heure fixe
Étonogestrel	Nexplanon®	Implant sous cutané 68 mg	Efficace sur 3 ans
Diénogest	Visanne®	Comprimé 2 mg	1 comprimé par jour en continu et à heure fixe de préférence

**Tableau 5 :** Progestatifs recommandés dans le traitement de l'endométriose [84]

En dehors de ces 4 molécules, certains progestatifs présentent une AMM dans l'endométriose (chlormadinone, médrogestone...) (Tableau 6), alors que d'autres sont couramment prescrits et utilisés hors AMM (nomégestrol, promégestone) (Tableau 7). Cependant, il n'existe que peu de données concernant leur efficacité dans l'endométriose, et ne sont pas donc pas recommandés par l'HAS [84].

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie
Acétate de chlormadinone	Lutéran®	Comprimé 5 ou 10 mg	1 ou 2 comprimés (= 10mg) par jour, en continu
Dydrogestérone	Duphaston®	Comprimé 10 mg	3 comprimés par jour en continu, ou du 5 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour du cycle
Médrogestone	Colprone®	Comprimé 5 mg	1 à 3 comprimés par jour en continu, ou du 5 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour du cycle
Diénogest	Visanne®	Comprimé 2 mg	1 comprimé par jour en continu et à heure fixe de préférence

**Tableau 6 :** Progestatifs possédant une AMM dans l'endométriose [69][87]

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie
Acétate de nomégestol	Lutenyl®	Comprimé 5 mg	1 comprimé par jour, 10 jours par cycle, du 16 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour inclus
Promégestone	Surgestone®	Comprimé 125, 250 ou 500 µg	1 comprimé par jour du 16 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour du cycle inclus

**Tableau 7 :** Autres progestatifs utilisés hors AMM dans l'endométriose [69]

#### d) Agonistes de la GnRH

Physiologiquement, la GnRH naturelle sécrétée de manière pulsatile, stimule la libération de LH et FSH. Une sécrétion continue et prolongée induit à terme une inhibition des gonadotrophines [10]. Les agonistes de la GnRH, administré en continu vont ainsi induire une hypo-oestrogénie et une aménorrhée [82] (Tableau 8). Ce mécanisme totalement réversible, induit un assèchement des lésions rapide et efficace [2]. Cependant ces traitements présentent des effets indésirables importants (bouffées de chaleur, perte de libido, sécheresse vaginale, déminéralisation osseuse, prise de poids...), liés à l'hypogonadisme qu'ils induisent [2].

C'est pourquoi, au cours d'un tel traitement, il est recommandé d'associer un traitement d'appoint (« add-back thérapie ») qui permet de réintroduire des œstrogènes dans l'organisme, limitant ainsi la perte de densité minérale osseuse [81] [82]. Dans cette indication, l'association d'un œstrogène et d'un progestatif à forte dose s'est révélée plus efficace qu'un progestatif seul [81].

Ce type de traitement est coûteux et n'est indiqué qu'en seconde intention. Il est utilisé principalement chez des femmes présentant des formes sévères et douloureuses, ou si les contre indications ou la mauvaise tolérance aux autres traitements l'oblige [10]. Il n'est en revanche pas recommandé chez les patientes de moins de 16 ans, vis à vis de son action délétère sur la minéralisation osseuse [27]. Son utilisation est limitée à 6 mois, sauf dans le cas de la leuproréline [20][84].

DCI	Spécialités	Forme galénique	Posologie
Leuproréline	ENANTONE LP®	Solution injectable SC ou IM 3,75 ou 11,25 mg	Une injection toutes les 4 semaines (3,75 mg) ou tous les 3 mois (11,25 mg) pendant 12 mois maximum.
Triporéline	DECAPEPTYL LP®	Solution injectable IM 3 ou 11,25 mg	Une injection toutes les 4 semaines (3 mg) ou tous les 3 mois (11,25 mg) pendant 6 mois maximum.
	GONAPEPTYL LP®	Solution injectable SC ou IM 3,75 mg	Une injection toutes les 4 semaines pendant 6 mois maximum.
Naféreléline	SYNAREL®	Solution endo nasale 200 µg/pulvérisation	Une pulvérisation dans une narine le matin, une pulvérisation dans l'autre narine le soir. Si besoin, la posologie peut être doublée. Traitement de 6 mois maximum.

**Tableau 8 :** Analogues de la GnRH bénéficiant d'une AMM dans l'endométriose [84]

#### e) Danazol (DANATROL®)

Le Danazol est un dérivé synthétique de la testostérone. Il induit un blocage de la fonction gonadotrope hypophysaire aboutissant à une atrophie de l'endomètre [2] [20].

Il a été largement utilisé dans les années 70, cependant son utilisation actuelle a quasiment disparue au vu de ses effets indésirables trop importants [10]. En effet, de part son mécanisme d'action, le Danazol présente des effets secondaires androgéniques comme une prise de poids, un hirsutisme, de l'acné ou encore une modification de la voix [2].

#### f) Nouvelles thérapeutiques

De nouvelles stratégies sont envisagées dans le traitement de l'endométriose. C'est le cas des antagonistes aux œstrogènes qui pourraient être prometteurs au vue du rôle des œstrogènes dans la physiopathologie de l'endométriose [53].

D'autre part, des études sur des composés synthétiques anti-progestatifs se liant aux récepteurs de la progestérone, ont montré une efficacité dans l'endométriose [44]. Enfin, d'autres recherches sont également en cours quant à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase ou des immuno-modulateurs [83]. Cependant, pour le moment il n'existe pas de preuve quant à l'utilité de ces thérapeutiques dans la gestion des douleurs, ou le traitement des lésions d'endométriose. En absence de données, ces traitements ne sont donc pas recommandés [81].

La prise en charge de l'endométriose par un traitement hormonal est souvent associée à des effets indésirables et une conception retardée (mécanismes d'action incompatibles avec un projet de grossesse). L'arrêt du traitement est généralement synonyme d'une recrudescence de la maladie et de ses symptômes [79]. De plus, l'hormonothérapie ne permet pas de traiter toutes les lésions d'endométriose. En effet, les adhérences, les lésions cicatricielles ou les endométriomes sont peu sensibles aux hormones. Il est donc parfois nécessaire de mettre un place un autre type de traitement, comme la chirurgie [82].

### 1.3.2. Traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical est recommandé pour le traitement des endométriomes, de l'infertilité et également dans la prise en charge de la douleur pelvienne chronique [80]. L'objectif principal étant une restauration anatomique aussi normale que possible [2]. Le choix de la chirurgie est dépendant de l'étendue des lésions et de la douleur, mais également des objectifs de fertilité [22]. La mise en place d'une intervention chirurgicale sera recommandée sous réserve que cette dernière apporte plus d'avantages (diminution des douleurs...) que d'inconvénients (complications post-opératoires...) [82].

La chirurgie repose principalement sur la destruction ou l'exérèse des foyers de la maladie, ou des complications qu'elle entraîne (ex : kystes) [78]. La destruction des lésions se fait généralement par coagulation ou vaporisation au laser [82]. On peut également être amené à retirer les organes pelviens touchés [78]. L'hystérectomie, par exemple, est parfois réalisée en cas d'échecs thérapeutiques chez une femme sans désir d'enfant [22]. Pour finir, on peut également avoir recours à une chirurgie plus réparatrice comme l'adhésiolyse [2]. Son usage dépend de la qualité de vie et de la fertilité de la patiente. Ce n'est utilisé que lorsque les adhésions sont très importantes (ex : bassin gelé) [38].

L'intervention chirurgicale est le plus souvent réalisée sous cœlioscopie. Cependant, une laparotomie (ouverture de la paroi abdominale) peut également s'imposer dans le cas d'une endométriome profonde et étendue, ou lorsque le geste est trop complexe pour être réalisé par cœlioscopie [2][82]. A noter que la cœlioscopie peut favoriser les adhérences (comme tous les actes chirurgicaux), ainsi elle n'est généralement utilisée qu'une seule fois, et n'est que peu recommandée chez les adolescentes [20][62].

De manière générale, la chirurgie permet une amélioration de la qualité de vie et une diminution du syndrome douloureux [22]. Dans le cas d'une endométriose de stade I ou II, la chirurgie permet une réduction de la douleur à court et moyen terme. De plus, un traitement chirurgical de toutes les lésions chez une patiente infertile augmenterait le taux de grossesse spontanée. En revanche, la chirurgie des endométriomes peut induire une diminution de la réserve ovarienne par excision ou ablation du parenchyme ovarien. Ce risque est d'autant plus important que les kystes sont volumineux, bilatéraux et récurrents. Cette récurrence est notamment favorisée si la chirurgie n'est pas complète [81].

Pour limiter la récurrence des kystes ainsi que celle des douleurs, un traitement hormonal (œstroprogestatif, DIU) peut être prescrit en post opératoire [82]. A contrario, on peut également prescrire un traitement médical, en prévision d'une chirurgie, dans le cas où les lésions seraient trop importantes pour être enlevées en un seul geste [2]. Actuellement, la plupart des experts considèrent que la prise en charge combinant traitement hormonal et chirurgie est la plus optimale [80].

### **1.3.3. Prise en charge de l'infertilité**

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique de l'infertilité [83]. Ainsi, le traitement d'une infertilité liée à l'endométriose doit être pris en charge dans sa globalité [81]. La prise en charge se doit d'être individualisée et doit prendre compte du degré d'atteinte, de la durée de l'infertilité, de la présence de douleurs, d'atteinte tubaire et d'adhérences, ou encore de comorbidités associées (âge, tabac, poids, antécédents) [10][71].

Les traitements médicamenteux de l'endométriose ne présentent pas de réel intérêt dans la prise en charge d'une stérilité. En effet ces derniers entraînent un blocage des cycles, ce qui est incompatible avec le désir de grossesse [2].

La mise en place d'une chirurgie pour la prise en charge de l'infertilité liée à l'endométriose va dépendre de la patiente et du stade de sa maladie. Dans le cas d'une endométriose légère à modérée, elle est plutôt recommandée. Selon une étude de Parazzini, le taux de grossesse chez des femmes traitées chirurgicalement a atteint 92 % ; contre seulement 22 % pour des femmes non traitées. En revanche, si l'endométriose est très sévère, la chirurgie est à risque de complications, et les chances d'obtention d'une grossesse sont assez faibles. Dans ce cas, les femmes sont généralement orientées vers une aide médicale à la procréation (AMP) [10].

Lors de la prise en charge d'une stérilité liée à l'endométriose, la procréation médicalement assistée (PMA) peut être proposée en première intention chez les patientes asymptomatiques (en dehors de l'infertilité) et les femmes atteintes d'un stade I ou II (léger à modéré). Dans certains cas où la chirurgie ne présente aucun intérêt (ex : anomalies spermatique ou tubaire, altérations de la réserve ovarienne, patiente de plus de 35 ans), elle pourra également être proposée. Dans les stades III et IV (endométriose sévère), une orientation vers la PMA se fait lorsque la chirurgie n'a pas suffi à obtenir une grossesse [2][10]. A noter, que la mise en place d'un traitement chirurgical en amont d'une prise en charge en PMA uniquement dans le but d'en améliorer la réussite n'est pas recommandé. En revanche, il a été établi qu'un traitement par des agonistes de la GnRH ou des contraceptifs combinés, avant une procédure de FIV (fécondation *in vitro*), améliorerait les chances de grossesse [81]. De plus, il semblerait que la présence d'endométriose chez une femme n'affecte pas le taux de grossesse et donc de réussite d'une procédure de FIV [26].

#### **1.3.4. Thérapeutiques complémentaires**

La prise en charge de l'endométriose se veut pluridisciplinaire et globale. Ainsi d'autres thérapeutiques peuvent être envisagées avec comme objectif de traiter au mieux les différents symptômes qui peuvent exister. Le but de ces thérapeutiques étant toujours d'essayer d'améliorer la qualité de vie des patientes.

A côté des traitements conventionnels, l'intervention de la phytothérapie pourrait ainsi être intéressante. Certaines plantes ont d'ailleurs été étudiées vis à vis de l'endométriose. Ainsi, l'utilisation du Gattilier, du Curcuma, de la grande Camomille, du Pin maritime ou encore du Théier semble encourageante. En effet, ces plantes peuvent présenter des actions pouvant se révéler utiles dans la prise en charge de l'endométriose (Tableau 9) [69].

Nom Français <i>Nom Latin</i>	Partie de plante utilisée	Propriétés intéressantes dans l'endométriose
Gattilier <i>Vitex agnus-castus</i>	Fruit	- Action hormonale : baisse de sécrétion de prolactine et augmentation de progestérone, réduction du syndrome prémenstruel - Action anti-inflammatoire et antalgique
Curcuma <i>Curcuma longa</i>	Rhizome	- Action hormonale : baisse du taux d'œstrogènes - Action anti-inflammatoire - Action anti-angiogénique
Grande Camomille <i>Tanacetum parthenium</i>	Parties aériennes	- Action anti-inflammatoire - Action anti-angiogénique
Pin Maritime <i>Pinus pinaster</i>	Écorce	- Action anti-inflammatoire, antalgique et antispasmodique
Théier <i>Camellia sinensis</i>	Feuilles	- Action anti-angiogénique

**Tableau 9 :** Propriétés de certaines plantes intéressantes dans l'endométriose [69]

En revanche, au vu des potentiels effets indésirables, contre indications ou interactions médicamenteuses ; la mise en place d'un tel traitement à base de plantes, doit toujours être fait sous le contrôle d'une équipe médicale [69].

Certaines femmes choisiront également de s'orienter vers l'homéopathie pour laquelle certaines souches peuvent montrer un intérêt. *Colocythis*, *Cuprum metallicum*, *Actaea racemosa* ou encore *Caulophyllum* sont par exemple les souches généralement conseillées dans le traitement des douleurs de règles.

L'homéopathie peut également s'avérer intéressante pour aider à la prise en charge des symptômes pouvant accompagner l'endométriose comme l'irritabilité (Sepia) ou l'anxiété (Gelsemium sempervirens, Ignatia amara...). Il existe également des complexes pouvant présenter un intérêt (Sepia n°20, L.25...) [76][88].

Rappelons que l'objectif principal de la prise en charge de l'endométriose est l'amélioration de la qualité de vie. Ainsi des techniques ayant un impact positif chez certaines patientes seraient tout à fait recommandées. C'est le cas par exemple, de l'acupuncture, du yoga ou de l'ostéopathie qui peuvent se révéler intéressantes [81].

D'autre part, le but du traitement de l'endométriose est également de diminuer les symptômes de la pathologie et notamment le syndrome douloureux chronique. Par exemple, la neuro-stimulation électrique transcutanée (TENS) a montré un intérêt dans les dysménorrhées primaires. Cependant cet intérêt n'est pas spécifique aux douleurs liées à l'endométriose [26]. Une étude des membres de l'ESMRE, en 2005, a d'ailleurs établi que l'efficacité des TENS ainsi que des compléments alimentaires et de la médecine chinoise ne pouvait être établie pour la gestion des douleurs d'endométriose [71].

Dans la prise en charge de l'endométriose, d'autres méthodes pourraient également être envisagées comme l'aromathérapie, les thérapies cognitivo-comportementales, le tai-chi, l'hypnose ou encore les cures thermales [69]. A noter que toutes ces méthodes doivent être utilisées en complément des traitements recommandés, et qu'ils ne sont pas à recommander comme unique prise en charge.

### **1.3.5. Rôle du pharmacien dans la prise en charge**

Le pharmacien d'officine possède un rôle essentiel dans la prise en charge d'une patiente atteinte d'endométriose. Spécialiste du médicament, il est le celui qui va dispenser les traitements tout en expliquant les prescriptions. Cet accompagnement participe à la bonne observance des patientes, primordiale à l'efficacité du traitement [76]. Le pharmacien doit ainsi décrire les médicaments, tout en étant vigilant vis à vis des potentiels effets indésirables et contre indications qui pourraient exister.

#### **1.3.5.1. Dispensation de médicaments contre les dysménorrhées**

Particulièrement importantes dans l'endométriose, les dysménorrhées peuvent se révéler très invalidantes, et être à l'origine d'un absentéisme [76]. Dans ce cadre, les femmes peuvent être amenées à utiliser des antalgiques, des antispasmodiques ou encore des AINS. Le pharmacien se doit d'être vigilant, d'autant que ces médicaments sont disponibles sans ordonnance et que de nombreuses femmes les utilisent dans le cadre d'une auto-médication. Il se doit donc de rappeler les posologies usuelles et les modalités de prise. Par exemple, dans le cadre d'une dispensation d'AINS, le pharmacien rappelle que la prise doit se faire préférentiellement pendant les repas pour faciliter la tolérance digestive. Lorsque cela existe, le pharmacien peut également conseiller une forme galénique plus adaptée ou qui possède une rapidité d'action supérieure. C'est le cas par exemple du NUROFEN FLASH® ou des lyophilisats oraux de SPASFON®. De même le pharmacien doit s'assurer de l'absence de contre indication et d'interaction médicamenteuse (exemple: insuffisance hépatique et paracétamol, insuffisance rénale et ibuprofène, prise d'autres anti-inflammatoires ou d'aspirine etc.).

Le pharmacien peut également être amené à délivrer d'autres thérapeutiques comme de la phytothérapie ou de l'aromathérapie. Bien que naturelles, ces méthodes ne sont pas dénuées de toxicité. Une prise en charge de ce genre doit ainsi toujours être faite avec un avis médical (médecin, pharmacien etc.).

Le pharmacien d'officine a également un rôle de conseil. Ainsi il peut apporter aux patientes des « astuces » pour diminuer leurs dysménorrhées. Par exemple, l'application d'une bouillotte peut s'avérer utile pour diminuer les douleurs. Le massage des zones douloureuses comme le bas ventre, peut également soulager certaines patientes [76].

#### 1.3.5.2. Dispensation des traitements de l'endométriose

Lors de la dispensation d'une ordonnance, le pharmacien s'assure de la compréhension du traitement par la patiente. Il rappelle ainsi les modalités de prise et se doit de l'informer quant à l'importance d'une bonne observance afin d'améliorer l'efficacité. Par exemple dans le cas des contraceptifs, les prises sont le plus souvent quotidiennes et doivent être régulières. En effet les oublis nuiront à l'efficacité du traitement. D'ailleurs, la plupart des traitements hormonaux n'agissent pas immédiatement et le pharmacien peut prévenir les patientes de ce délai d'action, pour éviter une démotivation de leur part.

D'autre part, le pharmacien d'officine peut également informer ses patientes des éventuels effets indésirables pouvant survenir. Dans le cas des agonistes de GnRH par exemple, on peut observer une aggravation des symptômes (notamment les dysménorrhées et les douleurs) lors de l'instauration du traitement. Le pharmacien est là pour informer que ces derniers sont généralement transitoires, et qu'une persistance de ces symptômes nécessiteraient au contraire un avis médical [76].

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, d'autres effets indésirables persistants peuvent également apparaître (prise de poids, perte de libido, déminéralisation osseuse etc.).

Pour finir, le pharmacien d'officine doit également s'assurer d'une cohérence entre le traitement mis en place et la patiente. Par exemple, le choix d'un contraceptif œstroprogestatif doit toujours tenir compte du risque thrombo-embolique de la patiente (antécédents, prédisposition et facteurs de risque) [84]. Dans le cas d'une patiente fumeuse, par exemple, le pharmacien doit s'assurer de la balance bénéfice risque avec le prescripteur, et peut même aider à l'éventuel sevrage de la patiente. Le pharmacien se doit également de veiller aux risques d'interactions médicamenteuses et notamment avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques. De manière générale, il vaut mieux rappeler aux patientes d'éviter toute automédication sans le contrôle d'un pharmacien ou d'un autre professionnel de santé [76].

Nous venons de voir la physiopathologie, les signes cliniques ainsi que les traitements de cette pathologie complexe qu'est l'endométriose. Le pharmacien d'officine possède un rôle important dans la prise en charge des femmes qui en souffrent. Or, nous avons également vu que bien que pathologie assez fréquente, il est évident qu'elle reste sous diagnostiquée et relativement méconnue du grand public mais également des professionnels de santé dont font partie les pharmaciens d'officine. C'est pourquoi, la deuxième partie de ce travail repose sur la présentation d'un questionnaire, adressé aux pharmaciens d'officine des Pays de la Loire. Ce questionnaire avait pour objectif de réaliser un bilan sur la connaissance des officinaux à propos de l'endométriose.

## **PARTIE 2 : ENQUETE LOCALE**

### **2.1. Présentation de l'enquête**

#### **2.1.1. Objectif et méthode**

Comme dit précédemment, l'endométriose est une pathologie relativement méconnue. Cette enquête découle ainsi de la question suivante : La méconnaissance de cette pathologie s'étend t-elle aux professionnels de santé, et notamment aux pharmaciens d'officine ?

L'enquête avait ainsi pour objectif de dresser un état des lieux de la connaissance des pharmaciens sur l'endométriose. Nous avons fait le choix de nous consacrer aux pharmaciens des Pays de la Loire, et d'exclure de cette enquête les étudiants ainsi que les préparateurs en pharmacie.

Cette étude s'est réalisée au travers d'un questionnaire diffusé auprès de pharmaciens d'officine (titulaires, adjoints et remplaçants) de la région.

#### **2.1.2. Réalisation du questionnaire**

Voici en Figure 15 le questionnaire réalisé et distribué aux officinaux.

## État des connaissances du pharmacien sur l'endométriose

Etudiante en Pharmacie, je réalise ma thèse d'exercice sur l'endométriose et la connaissance des Pharmaciens à propos de cette pathologie. Je réalise donc une enquête auprès des pharmaciens d'officine dans les Pays de la Loire. Je vous remercie d'avance pour le temps que vous y consacrerez pour y répondre.

---

### 1. Pensez-vous être suffisamment informé sur l'endométriose (physiopathologie, prise en charge) ?

- Oui
- Non

### 2. Comment avez-vous acquis vos connaissances sur cette pathologie ?

- Enseignements universitaires
- Formation continue
- Connaissances personnelles, internet etc.
- Autres (justifier) : .....

### 3. Selon vous, quel est le symptôme majeur de l'endométriose ?

- Troubles digestifs
- Troubles urinaires
- Dysménorrhées
- Douleurs de dyspareunie
- Infertilité
- Douleurs abdominopelviennes chroniques
- Autres (justifier) : .....
- Ne sait pas répondre

### 4. Selon vous, sur quoi repose la prise en charge de cette pathologie ? .....

.....

.....

### 5. Avez-vous des patientes atteintes d'endométriose au sein de votre patientèle ?

- Oui
- Non

### 6. Vous sentez vous à l'aise pour les conseiller sur leur prise en charge (conseils médicamenteux, orientation vers d'autres professionnels etc.) ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ? .....

.....

## État des connaissances du pharmacien sur l'endométriose

7. Seriez vous intéressé par des sources d'informations destinés aux professionnels, pour mieux connaître cette maladie ?

- Oui
- Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

- Flyers
- Cours en ligne
- Autres (justifier) : .....

8. Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

9. Vous avez :

- Moins de 30 ans
- Entre 31 et 40 ans
- Entre 41 et 50 ans
- Entre 51 et 60 ans
- Plus de 61 ans

10. Votre officine se situe en :

- Loire Atlantique (44)
- Maine et Loire (49)
- Mayenne (53)
- Sarthe (72)
- Vendée (85)

---

*Merci,*

*Pour me renvoyer votre réponse :  
chloe.palmer@etu.univ-nantes.fr*

Ce questionnaire comporte dix questions que l'on peut qualifier de principales ainsi que deux questions complémentaires (« Si non, pourquoi », « Si oui, lesquels »).

On peut scinder les questions en trois catégories :

- Les caractéristiques de l'échantillon interrogé (questions 8 à 10),
- La connaissance et le ressenti des pharmaciens vis à vis de l'endométriose et de leurs patientes atteintes de cette pathologie (questions 1, 3, 4, 5 et 6),
- Les sources d'informations pour acquérir ou encore améliorer ces connaissances (questions 2 et 7).

### **2.1.3. Recueil des données**

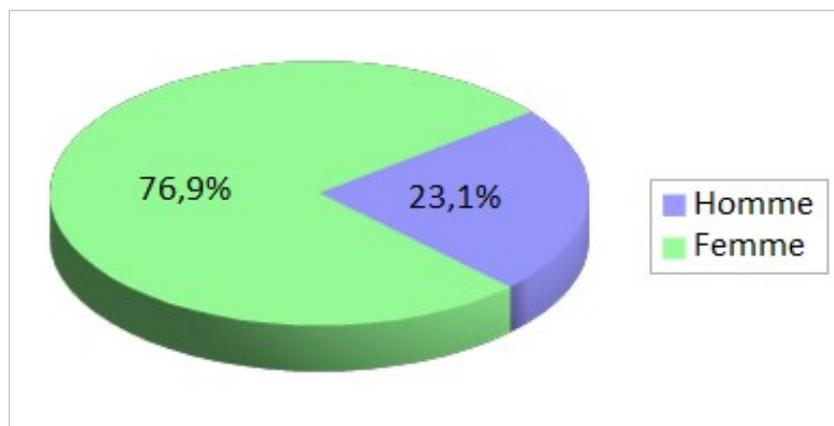
Le questionnaire a été distribué aux pharmaciens d'officine par différents biais. Une grande partie d'entre eux ont été déposés directement dans les officines. Les réponses étaient ensuite récupérées en main propre ou bien transmises par mail. De la même façon, d'autres questionnaires ont été diffusés via l'adresse mail de pharmaciens d'officine. Dans certains cas, des appels ont été passés et des entretiens téléphoniques avec des officinaux ont abouti à un recueil de quelques réponses. Pour finir, la publication d'une version numérique (via Google doc) a eu lieu sur les réseaux sociaux.

Au total, plus de 400 questionnaires ont été distribués. Nous avons collecté 130 réponses au total. Les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel LibreOffice Excel®.

## 2.2. Résultat de l'enquête

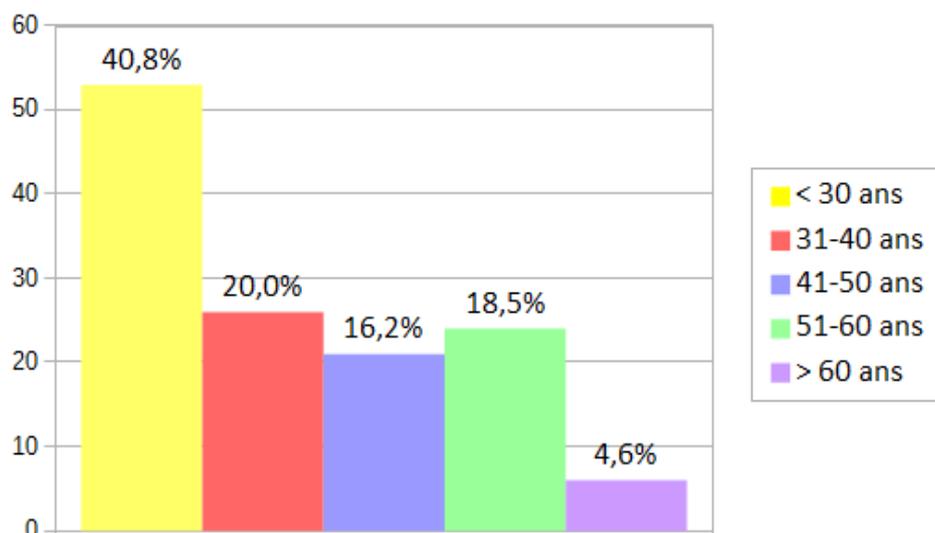
### 2.2.1. Population interrogée

Les pharmaciens interrogés étaient des femmes dans 76,92 % des cas, soit 100 femmes contre 30 hommes interrogés (Figure 16). Ce résultat n'est pas étonnant et concorde relativement bien avec la répartition hommes/femmes dans la profession. En effet, selon un rapport du conseil de l'ordre des Pharmaciens de 2018, 68 % des postes en officine (pharmaciens titulaires et pharmaciens adjoints) étaient tenus par des femmes [89].



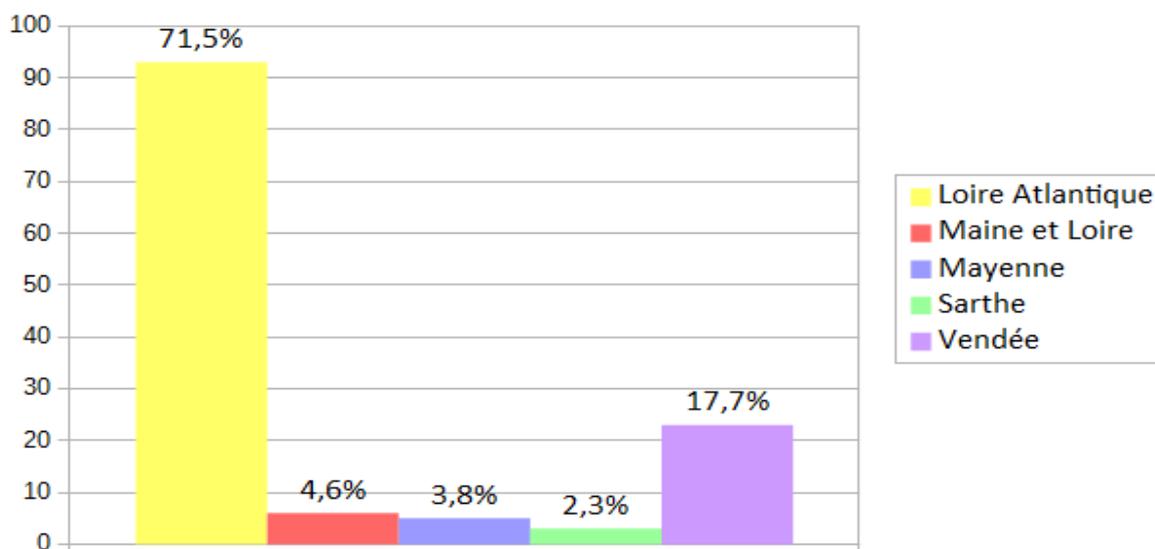
**Figure 16** : Répartition de la population interrogée par sexe (n=130)

A l'exception des extrêmes, les classes d'âge étaient représentées de manière plutôt équilibrée, avec un taux de participation de 20,00 % (26 réponses) pour les 31-40 ans, 16,15 % (21 réponses) pour les 41-50 ans, puis 18,46 % (24 réponses) pour les 51-60 ans. La classe d'âge des plus de 60 ans ne représente que 4,62 % des personnes interrogées, soit 6 réponses sur les 130 obtenues. La majorité des personnes ayant répondu (53) avaient moins de 30 ans, soit 40,77 % des réponses (Figure 17). Cette majorité est due notamment à l'utilisation des réseaux sociaux, puisque les réponses obtenues par ce biais ont été données à 85,41 % par des moins de 30 ans.



**Figure 17** : Répartition des pharmaciens interrogés par classe d'âge (n=130)

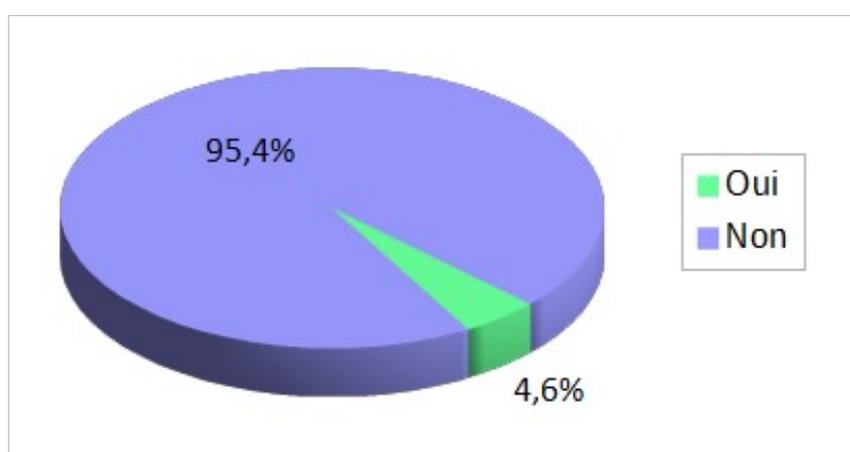
La majorité des questionnaires ont été transmis en Loire Atlantique, ainsi ce département représente 71,54 % des données recueillies. Le département le moins bien représenté est celui de la Sarthe avec 2,31 % (soit 3 réponses obtenues). Les pharmaciens de Mayenne et de Maine et Loire ont permis l'obtention respective de 5 et 6 réponses, soit 3,85 % pour la Mayenne et 4,62 % pour la Maine et Loire. La Vendée a permis l'obtention de 23 questionnaires soit 17,69 %. (Figure 18).



**Figure 18** : Répartition de l'échantillon par lieu d'exercice (n=130)

### 2.2.2. Connaissances des pharmaciens d'officine sur l'endométriose

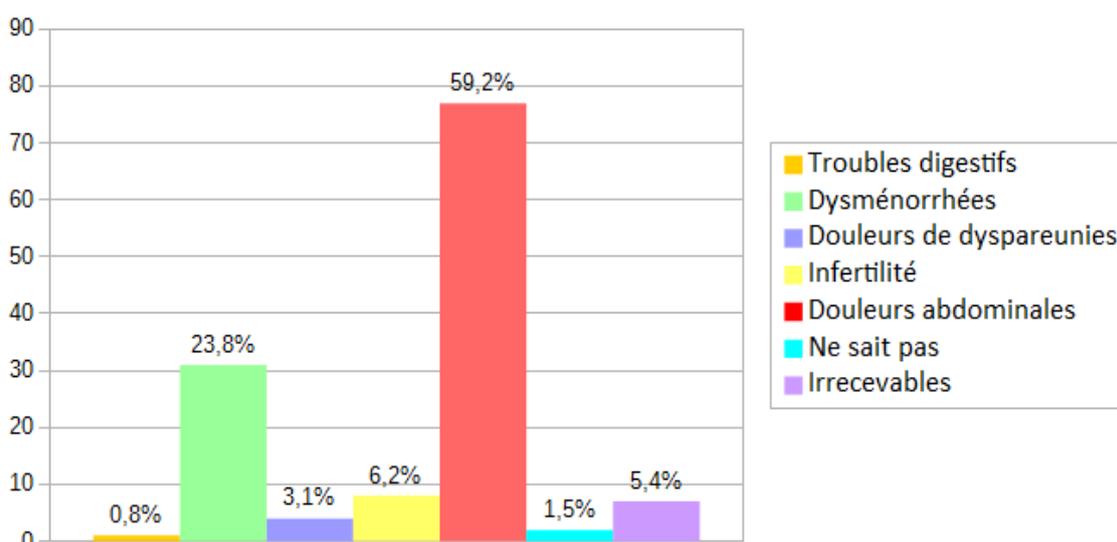
La première question de notre questionnaire avait pour objectif de cibler d'emblée l'état des connaissances des pharmaciens d'officine sur l'endométriose. Or, 124 des pharmaciens interrogés ne se considèrent pas suffisamment informé sur cette pathologie ; soit 95,38 % (Figure 19). A noter que parmi les personnes ayant répondu positivement à cette question (6 personnes soit 4,62%), l'une d'entre elle était une femme atteinte d'endométriose, et deux autres avaient un membre de leur famille atteint de cette pathologie.



**Figure 19** : Répartition des réponses des pharmaciens interrogés à la question « Pensez-vous être suffisamment informé sur l'endométriose ? » (n=130)

La question 3 concernait la connaissance des symptômes de l'endométriose. Nous avons fait le choix de présenter la question sous forme d'un choix unique. Les choix présentés étaient tous des symptômes de la pathologie, mais nous souhaitons analyser quel symptôme était, selon les professionnels, le plus important ou impactant dans l'endométriose.

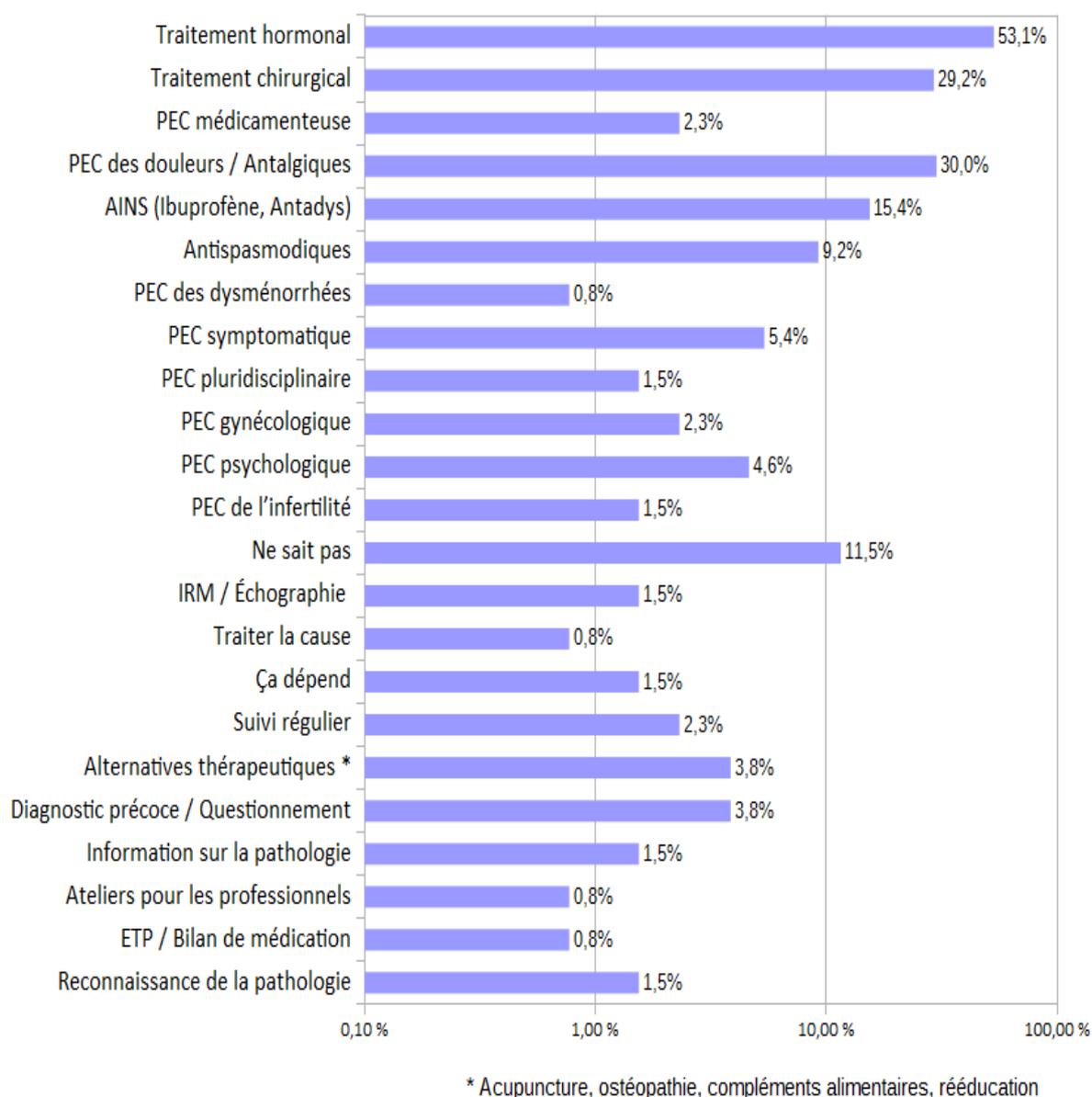
Au final, les douleurs abdominales correspondent au symptôme le plus fréquemment choisi, dans 59,23 % des cas soit 77 personnes. Elles sont suivies par les dysménorrhées avec 23,85 % des réponses soit 31 personnes. L'infertilité a été sélectionnée par 8 personnes (6,15%), les douleurs de dyspareunies par 4 personnes (3,08%) et les troubles digestifs par 1 personne (0,77%). Il est important de préciser que 7 des réponses n'ont pas pu être comptabilisées, puisque les personnes interrogées avaient choisi plusieurs réponses (Figure 20). A noter qu'aucun des pharmaciens interrogés n'a choisis les troubles urinaires comme réponse à la question.



**Figure 20 :** Symptôme majeur selon les pharmaciens interrogés (n=130)

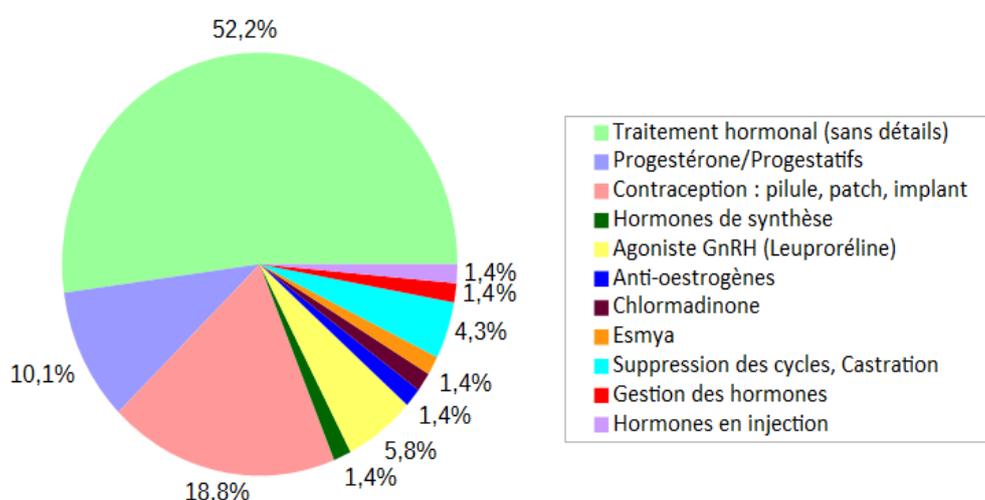
La question d'après, à propos des traitements et de la prise en charge de l'endométriose, était une question rédactionnelle. Cela avait pour but d'évaluer de façon un peu plus précise et détaillée les connaissances des pharmaciens d'officine concernant les différentes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose. Lors de l'analyse des résultats, certaines réponses jugées similaires ont été regroupées. Au final, c'est la prise en charge hormonale qui a été le plus citée, précisément par 69 personnes (soit 53,08 % des réponses).

L'utilisation des antidouleurs et de la chirurgie arrivent en deuxième et troisième position, et ont été cités par 39 et 38 personnes soit 30,00 et 29,23 %. Certaines classes thérapeutiques ont été proposées pour le traitement de l'endométriose, comme les AINS et les antispasmodiques, cités respectivement par 20 (15,38%) et 12 personnes (9,23%)(Figure 21). A noter, que beaucoup des réponses étaient rédigées avec incertitude, montrant une fragilité des connaissances. En effet, certaines des réponses débutaient par «aucune idée» ou «je ne sais pas», d'autres se terminaient par un point d'interrogation. On retrouve d'ailleurs 15 questionnaires (11,54%) avec une absence de réponse ou uniquement la réponse «je ne sais pas».



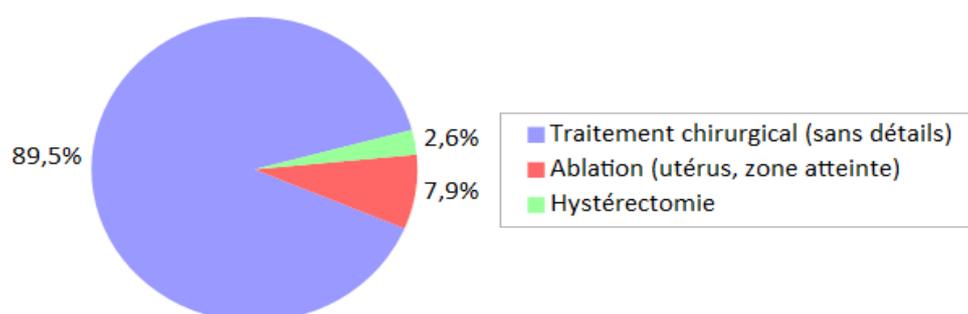
**Figure 21** : Prise en charge de l'endométriose selon les personnes interrogées (n=130)

Parmi les personnes ayant abordées une prise en charge hormonale, certaines ont cité des exemples de molécules ou de classes thérapeutiques. Ainsi parmi les 69 personnes ayant parlé de l'hormonothérapie ; 13 personnes ont parlé d'un type de contraception (18,84%), 7 des progestatifs (10,14%) et 4 des agonistes de la GnRH (5,79%). Des molécules ont également été citées comme la Chlormadinone et l'Ulipristal (ESMYA®). Trois des pharmaciens interrogés, soit 4,35 %, ont également évoqué le mécanisme d'action de l'hormonothérapie en parlant de suppression des cycles. Le terme castration a été employé par l'un d'entre eux (Figure 22).



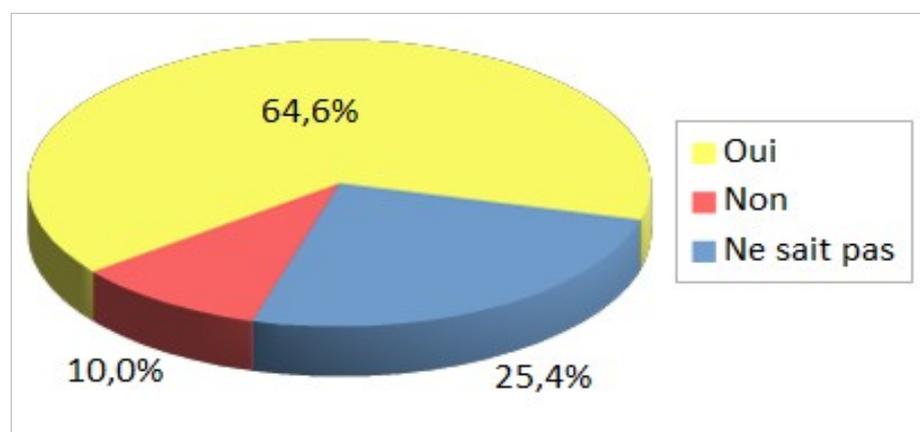
**Figure 22 :** Type de traitement hormonal cité par les pharmaciens (n=69)

De la même façon, concernant la prise en charge chirurgicale : 34 personnes (soit 89,47%) n'ont fait que citer la possibilité de mettre en place ce type de traitement, alors que 3 pharmaciens ont cité l'ablation (soit 7,89%) et 1 l'hystérectomie (2,63%) (Figure 23).



**Figure 23 :** Type de chirurgie cité par les pharmaciens (n=38)

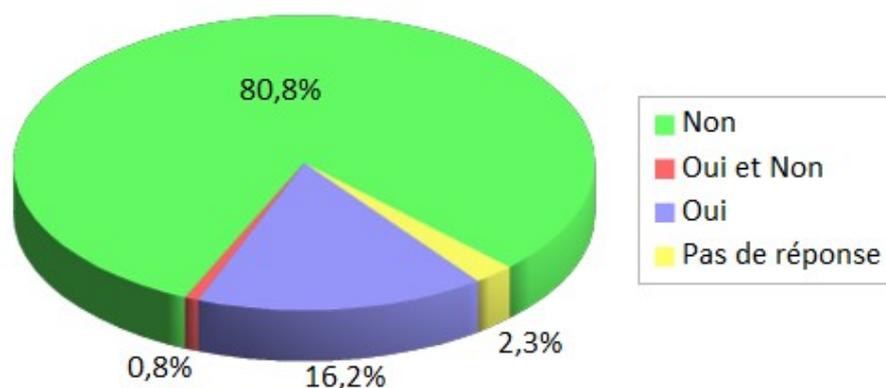
La question qui suivait, abordait la présence ou non de patientes atteintes d'endométriose au sein des pharmacies interrogées. Cette question avait principalement pour but d'amorcer la question d'après quant à la prise en charge officinale de ces patientes. Au vu des résultats, 84 des pharmaciens interrogés ont des femmes atteintes d'endométriose au sein de leur patientèle (soit 64,62% des cas). Ces résultats montrent une fréquence relativement importante de l'endométriose dans la population. A noter, que 33 des personnes interrogées (25,38%) n'ont pas su répondre à la question (Figure 24). Cela pourrait être révélateur du manque de connaissance quant aux traitements et donc aux ordonnances vues au comptoir, ou encore du côté tabou que peut présenter cette pathologie gynécologique.



**Figure 24 :** Présence de femmes atteintes d'endométriose dans la patientèle des pharmacies interrogées (n=130)

Suite à cette amorce, il était demandé aux pharmaciens interrogés s'ils se sentaient à l'aise pour conseiller ces patientes atteintes d'endométriose. Initialement, cette question ne s'adressait qu'aux personnes ayant répondu positivement à la question sur la patientèle ; ce qui explique les 3 questionnaires sans réponses (Figure 25). Cependant, on s'est vite rendu compte qu'il était intéressant de connaître le niveau de confiance en soi des professionnels sur cette pathologie même s'ils n'avaient pas de patients atteints par cette dernière. C'est pourquoi, le « si oui... » qui débutait la question a été supprimé des questionnaires par la suite.

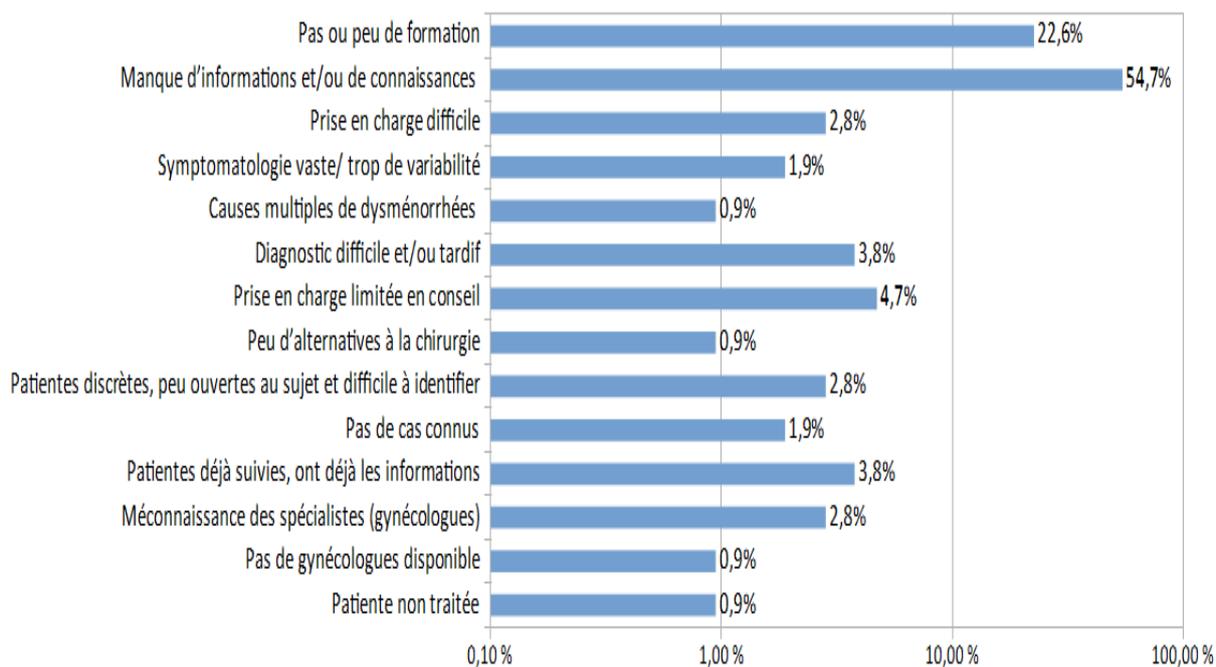
En grande majorité, les pharmaciens ont répondu qu'ils n'étaient pas à l'aise puisque 105 des personnes interrogées ont choisi la réponse négative (soit 80,77%). Une des personnes interrogées a préféré choisir les deux propositions. Elle a justifié son choix par une connaissance modérée des traitements mais une moindre confiance quant aux éventuelles informations complémentaires que pourrait demander une patiente.



**Figure 25** : Sentiment de confiance des pharmaciens interrogés vis à vis du conseil adressé aux patientes atteintes d'endométriose (n=130)

La question suivante, n'était destinée qu'aux personnes ayant précédemment répondu qu'ils n'étaient pas à l'aise vis à vis de cette pathologie et des demandes aux comptoir (105 personnes). Le but était de connaître la raison de ce manque de confiance, au travers d'une question rédactionnelle. De nouveau, certaines des réponses ont été regroupées par similarité.

En majorité, c'est le manque d'informations et ou de connaissances sur la pathologie et sa prise en charge, qui a été cité. Cette réponse correspond à celle de 58 des pharmaciens interrogés, soit 54,72 %. Ensuite, 24 des questionnaires récoltés (22,64%) mentionnent une formation trop légère voire, pas du tout de formation sur cette pathologie (Figure 26).



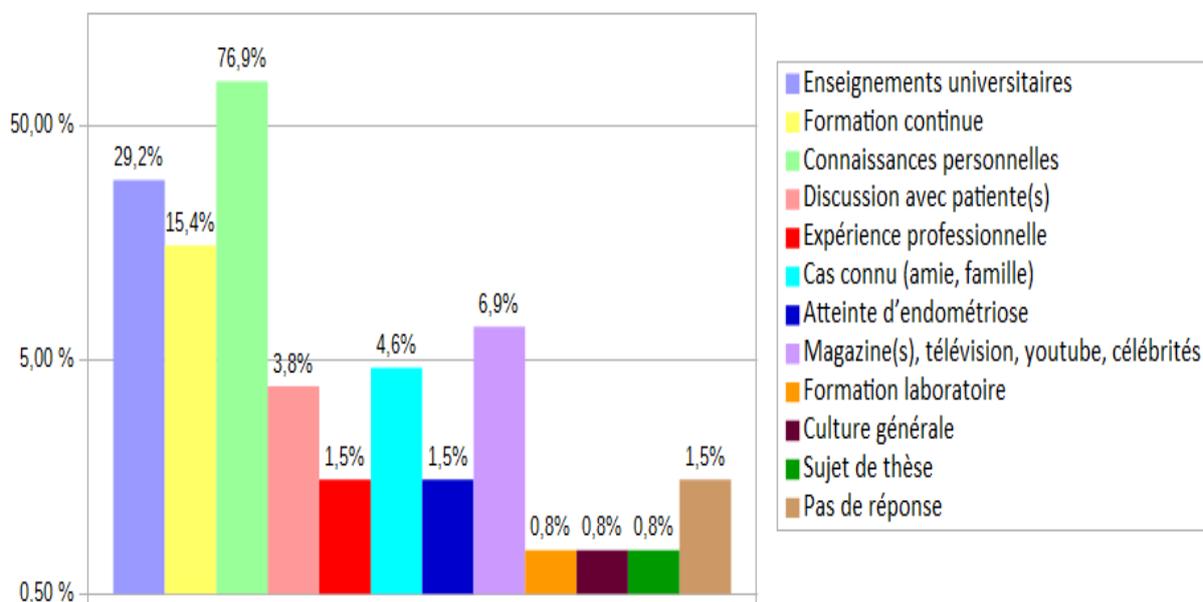
**Figure 26** : Raisons du manque de confiance au comptoir des pharmaciens face aux patientes atteintes d'endométriose (n=105)

### 2.2.3. Origine des connaissances et pistes d'amélioration

On a demandé aux pharmaciens interrogés, la manière dont ils avaient acquis leurs connaissances actuelles sur l'endométriose. Trois propositions étaient émises, à savoir l'enseignement universitaire, les connaissances personnelles et la formation continue. Les personnes interrogées avaient la possibilité de cocher autant de choix qu'elles voulaient et pouvaient également choisir une autre réponse (en la détaillant).

De manière assez logique, ce sont les propositions apparaissant dans le questionnaire qui ont été les plus choisies. En majorité, les pharmaciens interrogés pensent que leurs connaissances ont été acquises de façon personnel (100 réponses soit 76,92%). S'en suit, l'enseignement universitaire avec 38 réponses (29,23%) et la formation continue pour 20 des pharmaciens (15,38%).

Parmi les réponses rédactionnelles, 6 des pharmaciens interrogés (soit 4,62%) ont précisé avoir un membre de leur famille ou de leurs amis atteint par l'endométriose. Les patientes rencontrées à l'officine sont également à l'origine des connaissances de 5 des pharmaciens (soit 3,85%). Les magazines (plus ou moins professionnels), la télévision, YouTube® ou encore certaines célébrités atteintes par la pathologie (Laëtitia Millot, Lorie) sont également des sources d'information sur la pathologie, pour 9 des pharmaciens interrogés (soit 6,92%)(Figure 27).

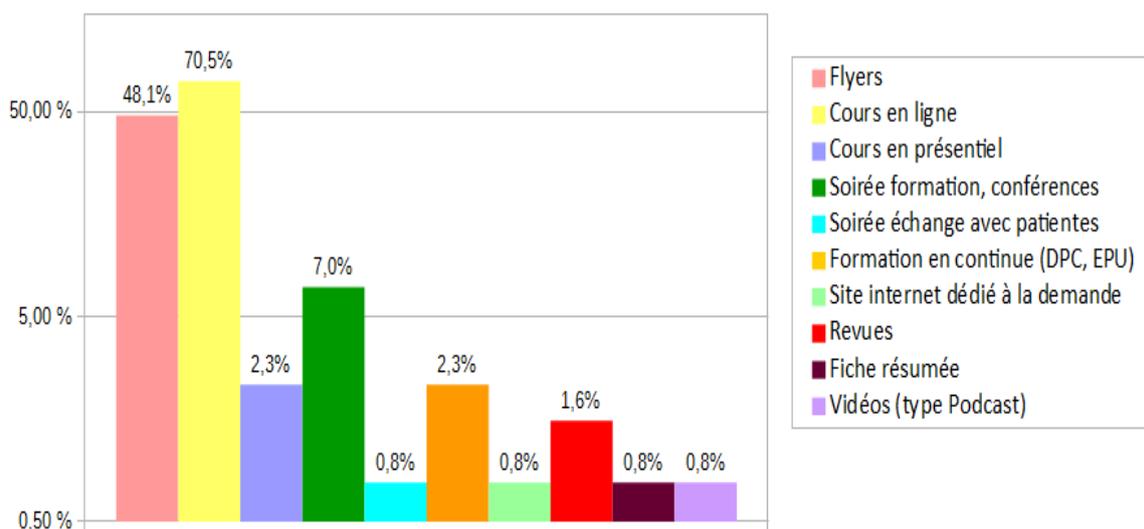


**Figure 27** : Sources des connaissances des pharmaciens interrogés (n=130)

Dans l'idée d'améliorer les connaissances des pharmaciens d'officine, il leur était demandé s'ils seraient intéressés par de nouvelles sources d'informations destinés aux professionnels de santé. 129 des personnes interrogées ont répondu positivement (soit 99,23%). L'unique personne ayant répondu négativement, a justifié sa réponse par un départ à la retraite très prochainement.

Suite à cette question, les personnes ayant montré un intérêt dans l'amélioration de leurs connaissances, étaient invitées à choisir le type de support qui leur convenait le plus. Deux choix étaient déjà proposés, à savoir les flyers ou les cours en ligne. Les pharmaciens interrogés pouvaient également émettre leurs propositions de support pour améliorer leurs connaissances sur l'endométriose.

Les pharmaciens interrogés ont choisis dans 48,06 % des cas (soit 62 des réponses) le format du flyer. Les cours en ligne ont été préférés, puisque ce sont 91 personnes (soit 70,54%) qui ont fait ce choix. A noter que les pharmaciens ont parfois choisi les deux réponses. Parmi les propositions émises par les pharmaciens eux mêmes, on retrouve principalement les soirées formations ou les conférences, citées par 9 des pharmaciens interrogés (6,98%), les cours en présentiel et la formation continue type DPC (Développement Professionnel Continu) ou EPU (Examen Périodique Universel) ont été proposés respectivement par 3 des pharmaciens interrogés (2,33%) (Figure 28).



**Figure 28 :** Sources d'informations préférées par les pharmaciens interrogés (n=129)

## **2.3. Discussion et constats**

### **2.3.1. Discussion des résultats**

De façon générale, les pharmaciens d'officine ne semblent pas assez informés sur l'endométriose, et semblent manquer de connaissances sur cette pathologie. Les questions numéro 1 et 6 le montrent bien, avec une majorité qui ne se sentent ni suffisamment informés, ni très à l'aise vis à vis des patientes rencontrées à l'officine.

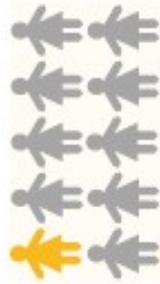
Concernant les symptômes de la maladie (question numéro 3) ; les résultats de l'enquête montrent une prédominance des douleurs abdomino-pelviennes. C'est bel et bien un symptôme fréquent et très impactant chez les patientes atteintes d'endométriose. En revanche, les dysménorrhées bien que généralement plus fréquentes chez les patientes n'ont que peu été choisis. De plus, on observe un faible taux de réponses vis-à-vis des dyspareunies. Or, c'est un symptôme fréquent, présent dans environ 50% des cas. L'infertilité présente une prévalence similaire, mais a cependant été choisi par deux fois plus de pharmaciens interrogés. Une des hypothèses expliquant cette différence pourrait notamment être le fait que le terme de dyspareunie, n'est pas toujours connu des pharmaciens.

La question numéro 4, concernant les traitements, révèle que dans l'ensemble, les pharmaciens ont une idée du type de thérapeutique utilisée dans l'endométriose. Cependant, il semblerait qu'il perdure une certaine incertitude et un manque de connaissances précises et développées. En effet, beaucoup de pharmaciens interrogés ont su citer la prise en charge médicamenteuse (notamment hormonale) et chirurgicale mais sans la détailler. Il est également intéressant de constater qu'un certain nombre de pharmaciens ont évoqué que la prise en charge ne reposait pas uniquement sur un traitement hormonal ou une chirurgie, mais qu'elle se devait pluridisciplinaire.

Les questions 2 et 6-bis ont permis d'analyser l'origine des connaissances des pharmaciens mais également les éventuelles causes des lacunes que présentent ces connaissances. L'élément qui ressort en majorité de ces deux questions c'est un manque de formation. En effet, l'enquête révèle qu'un certain nombre des pharmaciens interrogés ne se sentent pas suffisamment à l'aise avec cette pathologie, puisqu'ils n'ont pas, ou pas assez, été formés. Cette information est cohérente avec le fait qu'une majorité des officinaux précisent que leurs connaissances ont été acquises de façon personnelle (via internet, la presse ou des personnes de l'entourage). Dans la même logique, on retrouve une minorité des pharmaciens évoquant des connaissances acquises par une formation spécifique (formation continue, parcours universitaire). Ce constat est d'autant plus intéressant, puisqu'il a été en partie à l'initiative de cette étude et de ce travail.

Il ressort également de cette enquête, que la méconnaissance et le niveau de confiance des pharmaciens sont dus à la pathologie elle-même. En effet, l'endométriose est une pathologie complexe, avec une physiopathologie vaste et une prise en charge pouvant être difficile à gérer, notamment en officine (peu de médicaments conseils...). D'autre part, l'endométriose reste encore méconnue et mal diagnostiquée, rendant la prise en charge encore plus difficile. De plus, elle semble demeurer chez certain(e)s assez taboue, comme le démontrent quelques réponses aux questions 5 et 6-bis.

Pour finir, la question 7 révèle que les pharmaciens d'officine sont ouverts à la formation et souhaitent s'améliorer quant à cette pathologie. Dans cette optique, nous avons réalisé un flyer (Figure 29) pouvant être distribué aux officinaux, mais également aux patients dans l'idée d'améliorer les connaissances à la fois des professionnels de santé mais également du grand public.



1 femme sur 10



Jusqu'à 7 ans  
pour la pose  
du diagnostic

79% Des patientes sont  
gênées au quotidien à  
cause de l'endométriose

Pour aller plus loin...



**EndoFrance**  
Association Française  
des Malades souffrant d'Endométriose  
Société - Laboratoire - Afp  
[www.endofrance.org](http://www.endofrance.org)



PALMER Chloé  
Faculté de Pharmacie - UFR de NANTES  
Avril 2020

# ENDOMETRIOSE

PATHOLOGIE MÉCONNUE

## Qu'est ce que l'endométriose ?

**Définition**

L'endométriose est une pathologie gynécologique caractérisée par la présence d'**endomètre** en dehors de la cavité de l'utérus.

L'endométriose peut atteindre de multiples localisations. Les plus fréquentes étant les ovaires, les trompes, le tube digestif et la vessie.

**Prévalence**

C'est une pathologie chronique qui touche **10 à 15 %** des femmes en âge de procréer.

**Causes**

L'origine de l'endométriose est aujourd'hui encore **méconnue**. Il existe plusieurs hypothèses mais aucune d'entre elles ne permet de comprendre le développement de l'endométriose dans sa totalité. La théorie principale est celle de l'**implantation** d'endomètre à partir de menstruations rétrogrades.

## Reconnaître les symptômes de l'endométriose :

- Règles douloureuses**
- Infertilité**
- Douleurs**
- Problèmes digestifs**
- Troubles urinaires**
- Sexualité douloureuse**
- Fatigue chronique**

## Quels traitements sont utilisés ?

**Traitements médicamenteux**

L'objectif de la prise en charge est de soulager les douleurs et d'éviter l'évolution de la maladie. C'est un traitement **non curatif**.

Les médicaments utilisés sont les antalgiques, les anti-inflammatoires, les progestatifs et les analogues de la GnRH.

**Interventions chirurgicales**

La chirurgie est pratiquée lorsque les médicaments ne suffisent pas à soulager la patiente ou lorsque les lésions sont trop importantes. La **coelioscopie** est alors recommandée afin de détruire ces lésions. Dans certains cas, les organes touchés peuvent également être retirés.

**Méthodes alternatives**

Il existe d'autres thérapeutiques, en complément des traitements plus conventionnels : aromathérapie, phytothérapie, homéopathie, yoga, ostéopathie, acupuncture, hypnose.

**Figure 28 :** Flyer sur l'endométriose

### **2.3.2. Biais et limites de notre étude**

Tout d'abord notre étude présente un biais de sélection. En effet, seuls les pharmaciens acceptant de répondre au questionnaire ont participé. On ne connaît donc pas le niveau de connaissance des pharmaciens ayant refusé d'y prendre part. Il aurait d'ailleurs été intéressant de savoir si leur refus était lié d'avantage à un manque de connaissance sur le sujet ou simplement par manque de temps.

Ensuite, rappelons que notre étude avait pour but d'évaluer la connaissance des pharmaciens d'officine exerçant dans la région des Pays de la Loire. Vis-à-vis de cet objectif, notre étude aurait sans doute pu être plus représentative. Premièrement, le nombre de réponses, bien que satisfaisant, reste relativement faible par rapport au nombre d'officinaux travaillant dans la région. Pour rappel, nous avons récolté 130 questionnaires, or selon un rapport du conseil de l'ordre des pharmaciens, il y aurait environ 2800 pharmaciens d'officine dans la région. Deuxièmement, il est évident que la proportion de réponses obtenues en Loire Atlantique comparée aux autres départements, ne permet pas d'obtenir un résultat homogène sur l'ensemble de la région des Pays de la Loire.

D'autre part, notre étude aurait pu être plus large et plus poussée. En effet, les interprétations et les chiffres présentés dans cette étude, ne sont que des analyses personnelles et ne reposent en rien sur des analyses statistiques.

Pour finir, le fait d'avoir choisi un mode de recueil de données par questionnaire induit également un biais d'interprétation. Tout d'abord, certaines questions ont pu être mal interprétées par les pharmaciens interrogés, et notamment les questions rédactionnelles. De même, le biais d'interprétation apparaît également au moment du traitement des données. Ainsi certains éléments de réponses ont pu être perdus au moment de l'analyse des réponses obtenues.

Le questionnaire présente également comme inconvénient de pouvoir influencer les réponses des participants. Pour exemple, la question 3 sur les symptômes, proposait uniquement pour choix des symptômes présents chez les femmes atteintes d'endométriose. Ainsi, les réponses des personnes interrogées pouvaient être influencées par les symptômes proposés.

### **2.3.3. Pistes d'amélioration**

De manière générale notre étude aurait pu être plus représentative. Dans cet objectif et comme il a été dit précédemment, un taux de participation plus important ainsi qu'une meilleure répartition entre les départements permettraient l'obtention d'une étude plus représentative sur le niveau de connaissance des pharmaciens exerçant dans les Pays de la Loire.

Dans la même optique, il serait intéressant d'inclure à cette étude, les préparateurs en pharmacie. Cela permettrait d'obtenir une étude représentant le niveau de connaissance de l'ensemble des équipes officinales et pourquoi pas de comparer les connaissances mais également les moyens de formation des deux professions.

Pour finir, dans l'idée d'obtenir une enquête plus précise, il serait intéressant de creuser d'avantage dans les connaissances des personnes interrogées. Par exemple, la question des symptômes aurait pu être une question rédactionnelle. Cela aurait permis à la fois de visualiser l'ensemble des symptômes connus par les officinaux mais également de ne pas influencer leur réponse par des propositions.

## **CONCLUSION**

L'endométriose est une pathologie fréquente mais encore très taboue. Ce constat additionné à la méconnaissance et la complexité de sa physiopathologie en font une maladie encore très mal diagnostiquée.

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé pouvant être un maillon essentiel dans sa prise en charge. Notre étude révèle cependant que les connaissances des officinaux restent assez superficielles, et peu précises.

De manière générale, les pharmaciens interrogés connaissent la maladie, et sur quoi repose la prise en charge (traitement hormonal et traitement chirurgical). Cependant en tant que spécialistes du médicament, il semble que les pharmaciens d'officine ne soient pas suffisamment informés sur les différents traitements possibles dans le traitement de l'endométriose.

Globalement, ce qui ressort de notre étude c'est un manque de connaissances des pharmaciens, notamment du à une formation insuffisante voir inexistante pour certains. La formation des pharmaciens (mais également de tous les professionnels de santé) est donc une clé essentielle afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose. Cela passe à la fois par l'enseignement universitaire mais également au travers de formations continues (soirées, laboratoires). Cette formation augmenterait sans nul doute la capacité des pharmaciens à gérer la prise en charge des patientes rencontrées à l'officine.

Dans cette même optique, il semble nécessaire d'essayer de briser le tabou qui persiste autour de cette pathologie et de façon plus générale autour des femmes et de leurs douleurs. En effet, trop de personnes considèrent encore comme normal le fait d'avoir mal à cause des cycles menstruels. Il est donc important d'informer à la fois les professionnels de santé, mais également les femmes elles-mêmes, que toute douleur inhabituelle et/ou impactant sur la vie quotidienne n'est pas normale. Il est ainsi primordial de sensibiliser la population pour aider les femmes potentiellement atteintes d'endométriose (ou d'une autre pathologie) d'en parler et d'être entendue par un professionnel de santé.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Appareil génital féminin

Figure 2 : Histologie de la paroi utérine

Figure 3 : Ovaire avec le follicule à différents stades

Figure 4 : Le cycle endométrial

Figure 5 : Schéma général du cycle menstruel

Figure 6 : Les lésions d'endométriose

Figure 7 : Endométriose superficielle : lésions noires, blanches et rouges

Figure 8 : Endométriome ovarien

Figure 9 : Adhérences d'endométriose

Figure 10 : Localisations typiques de l'endométriose dans le bassin et l'abdomen

Figure 11 : Synthèse des œstrogènes

Figure 12 : Visualisation échographique de la cloison resto-vaginale

Figure 13 : Imagerie d'endométriose par IRM

Figure 14 : Nombre de fois que le médecin a été vu avant le diagnostic

Figure 15 : Questionnaire distribué aux pharmaciens d'officine

Figure 16 : Répartition de la population interrogée par sexe (n=130)

Figure 17 : Répartition des pharmaciens interrogés par classe d'âge (n=130)

Figure 18 : Répartition de l'échantillon par lieu d'exercice (n=130)

Figure 19 : Répartition des réponses des pharmaciens interrogés à la question

« Pensez-vous être suffisamment informé sur l'endométriose ? » (n=130)

Figure 20 : Symptôme majeur selon les pharmaciens interrogés (n=130)

Figure 21 : Prise en charge de l'endométriose selon les personnes interrogées (n=130)

Figure 22 : Type de traitement hormonal cité par les pharmaciens (n=69)

Figure 23 : Type de chirurgie cité par les pharmaciens (n=38)

Figure 24 : Présence de femmes atteintes d'endométriose dans la patientèle des pharmacies interrogées (n=130)

Figure 25 : Sentiment de confiance des pharmaciens interrogés vis à vis du conseil adressé aux patientes atteintes d'endométriose (n=130)

Figure 26 : Raisons du manque de confiance au comptoir des pharmaciens face aux patientes atteintes d'endométriose (n=105)

Figure 27 : Sources des connaissances des pharmaciens interrogés (n=130)

Figure 28 : Sources d'informations préférées par les pharmaciens interrogés (n=129)

Figure 29: Flyer sur l'endométriose

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification de l'AFSr

Tableau 2 : Classification FOATI

Tableau 3 : Comparaison des prévalences de différentes pathologies dans la population féminine générale et chez les femmes atteintes d'endométriose

Tableau 4 : Répercussion sur différents aspects de la vie des patientes (n=108)

Tableau 5 : Progestatifs recommandés dans le traitement de l'endométriose

Tableau 6 : Progestatifs possédant une AMM dans l'endométriose

Tableau 7 : Autres progestatifs utilisés hors AMM dans l'endométriose

Tableau 8 : Analogues de la GnRH bénéficiant d'une AMM dans l'endométriose

Tableau 9 : Propriétés de certaines plantes intéressantes dans l'endométriose

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **AGNUS ESTHER** - La contraception hormonale : mode d'action, risques et alternatives. *Thèse de Pharmacie : Toulouse (2013) p.13-26*
2. **BARILLIER HELENE** - La stérilité féminine : prise en charge actuelle en France. *Thèse de Pharmacie : Caen (2007) p.13-99*
3. **CARBONNELLE DELPHINE** - Anatomie de l'appareil génital féminin. *Support de Cours - Pharmacie Nantes 2e année - Module Sciences Biologiques II (2014)*
4. **KOHLER CHANTAL** - Appareil génital féminin. *Support de Cours - Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (2010)*
5. **ANONYME** - Chapitre XVIII : Appareil génital féminin. [http://www.diffu-sciences.com/pages/med\\_acces/encyclo/x17.htm](http://www.diffu-sciences.com/pages/med_acces/encyclo/x17.htm)
6. **BOURBONNAIS GILLES** - Le système reproducteur. *Support de Cours - Université Laval - Chapitre 7*
7. **ABADJIAN GERARD** - Histologie de l'appareil génital féminin.
8. **COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS** - Le cycle menstruel (2016). <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
9. **CARBONNELLE DELPHINE** - Physiologie de la reproduction. *Support de Cours - Pharmacie Nantes 2e année - Module Sciences Biologiques II (2014)*
10. **DEMOUCHE SOPHIE** - Endométriose et infertilité. *Thèse de Médecine - Montpellier Nîmes (2019) p.12-33*
11. **ANONYME** - Physiologie de la reproduction. [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles\\_pdf/physiologie\\_reproduction.pdf](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles_pdf/physiologie_reproduction.pdf)
12. **ANONYME** - Les follicules (2011). <https://www.imagyn.org/>
13. **VAAMONDE et al** - Overview of the female reproductive system. *Exercise and Human reproduction 2016 ; 19-44*
14. **JOAN CHRISLER** - The menstrual cycle. *Psychology of Women 2017 ; Chapter 7, p.194*
15. **BRANTES-GLAVIC S, BARRIGA-POOLEY P** - Normal Menstrual Cycle. *Menstrual Cycle 2018 ; Chapter 2, p.17*
16. **CHRISTENSEN A, BENTLEY G.E, CABRERA R, ORTEGA H.H, PERFITO N, WU T.J, and MICEVYCH P** - Hormonal regulation of female reproduction. *Hormone and Metabolic Research 2012 ; 44(8) : 587-591*

17. **MORADI et al** - Impact of endometriosis on women's lives : a qualitative study. *BioMed Central Women's Health* 2014, 14:123
18. **FIEVET JEANNE** - Rôle du médecin généraliste dans le diagnostic précoce de l'endométriose, revue de la littérature. *Thèse de Médecine : Toulouse (2012) p.12-56*
19. **INSERM** - Endométriose. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
20. **ARMESSEN CHARLOTTE** - Parcours diagnostic des patientes atteintes d'endométriose et la place des médecins généralistes dans leur diagnostic. *Thèse de Médecine : Paris (2018) p.10-18*
21. **PARASAR et al** - Endometriosis : Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017 ; 6(1) : 34-41
22. **DAI et al** - A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reproductive Health* (2018) 15:82
23. **CHAPELAIN LINE** - L'endométriose externe : place des traitements médicamenteux actuels et perspectives d'avenir. *Thèse de Pharmacie : Nantes (2006) p.18-61*
24. **BANACU et al** - Update on clinical diagnosis and management of adenomyosis. *Research and Science Today Journal Supplement 2* (2019) 20-28
25. **ANONYME** - Gynéco Marseille. <https://www.gynecomarseille.com/>
26. **HAUTE AUTORITE DE SANTE** - Endométriose : recommandation pour la pratique clinique. *Prise en charge de l'endométriose - Décembre 2017*
27. **BROSSENS IVO, BENAGIANO GUISEPPE** - Endometriosis, a modern syndrome. *The Indian Journal of Medical Research* 133, 2011, pp581-593
28. **LEPLAT MANON** - Endométriose : briser le tabou et améliorer la prise en charge, Apport du pharmacien d'officine. *Thèse de Pharmacie : Lille (2018) p.38-59*
29. **LAURIOL MANON** - Les conséquences obstétricales de l'endométriose pendant la grossesse, l'accouchement et ses suites. *Thèse de Maïeutique : Marseille (2017) p.7-8*
30. **PAUL J.Q. VAN DER LINDEN** - Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction Volume 11 Supplement 3* (1996) p53-65
31. **LECLERCQ LEGRAND ALEXIA** - Endométriose : physiopathologie, prise en charge et conseils en pratique. *Thèse de Pharmacie : Lille (2018) p.20-49*
32. **BELIARD A, FOIDART J.M et NISOLLE M** - Endométriose : pourquoi se développe-t-elle ?. *Université de Liège - Références en Gynécologie Obstétrique* 14 : 1-1 p.1
33. **QUIBEL ANTOINE** - Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'endométriose par les médecins généralistes de Seine Maritime. *Thèse de Médecine : Rouen (2012) p.13-29*

- 34. KIM A.H and ADAMSON G.D** - Endometriosis - Gynecology and obstetrics. <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/index.html>
- 35. POPOVIC et al** - Laparoscopic Surgery in the Treatment of Endometriosis. *Fertility-oriented Female Reproductive Surgery, Intech (2017), Chapter 4 77-92*
- 36. ANONYME** - Chirurgie de l'endométriose. <https://www.drvelemir.fr/chirurgie-endometriose/>
- 37. KHAN et al** - Visible and occult microscopic lesions of endometriosis. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy 3 (2014) 109-114*
- 38. MITROI GABREL** - Endometriosis from A to Z (2019). p.24-33
- 39. ANONYME** - Epidémiologie de l'endométriose. *Imagerie de la femme 2016 ; 26(3-4)*
- 40. ANONYME** - L'endométriose. <http://www.gynecolyon.com/>
- 41. GUI et al** - Shining light in a dark landscape : MRI evaluation of unusual localization of endometriosis. *Diagn Interv Radiol 2017 ; 23:272–281*
- 42. L. VELEMIR, M. KRIEF, S. MATSUZAKI, B. RABISCHONG, K. JARDON, R. BOTCHORISHVILI, J.-L. POULY, G. MAGE, M. CANIS** - Physiopathologie de l'endométriose. *EMC - Gynécologie 2008 ; Article 149-A-05 1-16*
- 43. HARADA TASUKU** - Endometriosis : pathogenesis and treatment. *Springer 2014 ; p.10-16*
- 44. SISON et al** - Endometriosis. *Endocrine Reviews, 2019 ; 40(4) : 1048-1079*
- 45. HAUTE AUTORITE DE SANTE** - Prise en charge de l'endométriose. *Texte de recommandations - Décembre 2017*
- 46. F. ZULLO, E. SPAGNOLO, G. SACCONI, M. ACUNZO, S. XODO, M. CECCARONI and V. BERGHELLA** - Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility Vol 108, No 4, 2017 667-672*
- 47. D. L. OLIVE and E. PRITTS** - Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine Vol 345, No.4 2001 266-275*
- 48. POTEL STEPHANE** - Fertilité après une chirurgie d'endométriose : quelle gestion du désir de grossesse ?. *Thèse de Médecine : Rouen (2012) p.27*
- 49. C. PONCELET et G. DUCARME** - Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la coelioscopie diagnostique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 36, N° 2, 2007 135-140*
- 50. Dr ALY ABBARA** - iBiométrie et Organométrie en Gynécologie Obstétrique et en Médecine. <http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/index.html>

- 51. SAJAL GUPTA , AVI HARLEV , ASHOK AGARWAL , and ELIZABETHI PANDITHURAI** - Predisposing and Protective Factors of Endometriosis. *Endometriosis : A Comprehensive Update Chapter 2 ; 2015 7-15*
- 52. POULIQUEN SECRET DELPHINE** - Fréquences des symptômes évoquant l'endométriose dans la population générale et les implications sur la pratique clinique des médecins généralistes. *Thèse de Médecine : Rouen (2013) p.36-39*
- 53. R. C. M. SIMMEN, C. M. QUICK, A. S. KELLEY and W. ZHENG** - Endometriosis and Endometriosis-Associated Tumors. *Gynecologic and Obstetric Pathology Volume 2 ; 2019 405-426*
- 54. NIRAJ JOSHI, REN-WEI SU and ASGERALLY FAZLEABAS** - Gene expression in endometriosis. *Endometrial Gene Expression Chapter 11 ; 2020 p.159-180*
- 55. G. B. CANDIANI, V. DANESINO, A. GASTALDI, F. PARAZZINI** - Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertility and sterility Volume 56, Issue 2, 1991 p.230-234*
- 56. J. BOUJENAH, E SALAKOS, M . PINTO, J. SHORE,C. SIFER, C. PONCELET and A. BRICOU** - Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2006 : 96, 702–706*
- 57. TURAN et al** - Endometriosis in Association with Müllerian Anomalies. *Gynecologic and Obstetric Investigation 1995 ; 40 : 216- 264*
- 58. ABBAS et al** - Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms : findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Elsevier Volume 160, Issue 1, p.79–83 (2012)*
- 59. PETERSON et al** - Risk factors associated with endometriosis : importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol. 2013 ; 208(6) : 451.e1–451.11*
- 60. F. RENOUEVEL and P. PANEL** - Physiopathologie de l'endométriose. *Pelvipérinéologie 2009 ; 4:278-282*
- 61. VIDAL** - Les dysménorrhées (2019). [https://www.vidal.fr/recommandations/1713/dysmenorrhées/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/1713/dysmenorrhées/la_maladie/)
- 62. WEISBERG EDITHE and FRASER IAN S** - Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Journal of Contraception 2015 : 6 105-115*
- 63. OLIVIERA JGA, BONFADA V, FIGUEIRO MF, MUGNOL T, ZANELLA JFP, COSER J** - Clinical features, socio-demographic profile and ultrasound findings in women with endometriosis symptoms. *Scientia Medica 2018 ; 28(4) : 1-7*

- 64. JAMES H. LIU** - Le manuel MSD : Endométriose (2017).  
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endom%C3%A9triose/endom%C3%A9triose>
- 65. VALLET CHARLES EDOUARD** - Etude Rétrospective du parcours diagnostique des patientes endométriosiques : évaluation de la place du médecin généraliste. *Thèse de Médecine : Paris Val de Marne (2011) p.24-31*
- 66. VERCELLINI P, TRESPIDI L, DE GIORGI O, CORTESI I, PARAZZINI F, CROSIGNANI P.G** - Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertility and Sterility, Vol. 65, Issue 2, 1996 p.299-304*
- 67. S.K AGARWAL et al** - Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics & Gynecology 2019 ; 354-364*
- 68. ENDOFRANCE** - La dyspareunie. <https://www.endofrance.org/>
- 69. DUPONT PAULINE** - Endométriose : état des connaissances des potentialités de la phytothérapie. *Thèse de Pharmacie : Caen (2019) p.43-160*
- 70. H. HIGGS, F. NORONHA, J.L. RAMOS DIAS** - Endometriose intestinal. *Acta Médica Portuguesa 1995 ; 8 : 635-638*
- 71. BIOBAKU O, AFOLABI B.M, AJAYI V, OYETUNJI I, AJAYI A** - Endometriosis and Infertility : An Appraisal of Articles. *West African journal of medicine Vol. 35, No. 3, 2018 167-172*
- 72. ENDOMIND FRANCE** - L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie.  
<https://www.endomind.org/endometriose/>
- 73. VIDAL** - Diagnostic et prise en charge de l'endométriose : nouvelles recommandations de la HAS et du CNGOF (2018).  
[https://www.vidal.fr/actualites/22546/diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_l\\_endometriose\\_nouvelles\\_recommandations\\_de\\_la\\_has\\_et\\_du\\_cngof/](https://www.vidal.fr/actualites/22546/diagnostic_et_prise_en_charge_de_l_endometriose_nouvelles_recommandations_de_la_has_et_du_cngof/)
- 74. ANONYME** - Centre liégeois de l'endométriose.  
<https://www.endometrioseliège.be/fr/Comment-en-faire-la-mise-au-point-complet>
- 75. VAN HOYWEGHEN ASTRID** - Imaging of endometriosis. *Journal of the Belgian Society of Radiology 2019 ; 103(1): 53, 1–3*
- 76. GALLARD FLORENCE** - Endométriose et rôles du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'une patiente à profil endométriosique. *Thèse de Pharmacie : Limoges (2013) p.99-110*
- 77. BALLWEG MARY LOU** - Impact of endometriosis on women's health: comparative historical datashow that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology Vol. 18, No. 2 pp.201-218, 2004*
- 78. ANONYME** - Maladies féminines.  
<https://www.gineco.com.br/saude-feminina/doencas-femininas/endometriose/>

- 79. JULLET RUBY and MANIKANDAN RAJARATHINAM** - Case study on endometriosis treatment with siddha medicine. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2018 ; 7(3) : 1555-1559
- 80. E.G. KHILKEVICH, O.I. LYSITSYNA** - Modern aspect of endometriosisi treatment use of dienogest. *Centre national de recherche médicale en obstétrique, gynécologie et périnatalogie Acad. V.I. Kulakova* - 10.21518/2079-701X-2017-13-54-56
- 81. COLLINET et al** - CNGOF/HAS Clinical Practice Guidelines. p.24-43
- 82. AMELI** - Le traitement de l'endométriose (2019).  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
- 83. RODGERS AK and FALCONE T** - Treatment strategies for endometriosis. *Department of Obstetrics and Gynecology - Expert Opun Pharmacother.* 2008 ; 9(2) : 243-55
- 84. LE MONITEUR DES PHARMACIES** - L'endométriose. *Cahier 2, N°3308 ; 15 février 2020* p.8-13
- 85. HAUTE AUTORITE DE SANTE** - Comission de la transparence - Phloroglucinol.
- 86. VIDAL** - Endométriose : nouveau médicament générique de Visanne (2020).  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69304991>
- 87. VIDAL** - Progestatifs. <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:progestatifs+endom%C3%A9triose/>
- 88. ROUSSEAU PASCALE** - Conseils en homéopathie. *Support de Cours de Pharmacie 6e année (Nantes) - Module Conseils en Homéopathie (2018)*
- 89. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS** - Démographie des Pharmaciens. *Panorama au 1e janvier 2018* p.9

**Vu, le Président du jury,**

Mme Muriel DUFLOS

**Vu, le Directeur de thèse,**

Mme Delphine CARBONNELLE

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**NOM – Prénoms : PALMER Chloé, Suzanne, Marie**

**Titre de la thèse : État des connaissances du pharmacien sur l'endométriose.  
Enquête auprès des pharmaciens d'officine des Pays de la Loire.**

---

**Résumé de la thèse :**

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique caractérisée par la présence d'endomètre en dehors de la cavité utérine. L'endométriose touche 10% des femmes en âge de procréer et est caractérisée par des lésions dites endométriosiques, pouvant atteindre de multiples localisations. En découle alors divers symptômes notamment des douleurs pelviennes chroniques. Ces symptômes sont généralement à l'origine d'une altération de la qualité de vie des femmes qui en souffrent. Pathologie taboue et encore méconnue, elle reste mal diagnostiquée, avec un délai pouvant aller jusqu'à 7 ans avant la pose d'un diagnostic définitif.

L'objectif principal de ce travail était d'établir un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine sur cette pathologie. Notre étude repose sur la distribution d'un questionnaire, auquel 130 pharmaciens d'officine de la région des Pays de la Loire, ont accepté de répondre.

---

**MOTS CLÉS :**

***ENDOMÉTRIOSE - PHARMACIEN – DOULEURS***

---

**JURY :**

**PRÉSIDENT : Mme Muriel DUFLOS, Professeur Universitaire de  
Chimie Organique**

Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de Conférences  
HDR de Physiologie**

Faculté de Pharmacie de Nantes

**Mr Emmanuel FOUCAUD, Pharmacien d'officine**

Pharmacie de la Cathédrale

2 rue du roi Albert

44000 NANTES

---

**Adresse de l'auteur : 48 rue Fouré  
44000 NANTES**