

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 septembre 2020

Par

Agathe BARRÉ-VILLENEUVE

Née le 16 février 1994 à VERSAILLES

ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS L'ENDOMÉTRIOSE ET SA PRISE EN CHARGE

Thèse dirigée par François Margueritte et Claire Démiot

Examineurs :

M. Nicolas **PICARD**.....Président
M. François **MARGUERITTE**.....Directeur
MME. Claire **DEMIOT**.....Directrice
MME. Véronique **BLANC**.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 septembre 2020

Par Agathe BARRÉ-VILLENEUVE

Né(e) le 16 février 1994 à VERSAILLES

ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS L'ENDOMÉTRIOSE ET SA PRISE EN CHARGE

Thèse dirigée par François Margueritte et Claire Démiot

Examineurs :

M. Nicolas **PICARD**Président
M. François **MARGUERITTE**Directeur
MME. Claire **DEMIOT**Directrice
MME. Véronique **BLANC**Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNÈRE**

ASSESEURS :
Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

À mes directeurs et aux membres du jury :

François Margueritte, merci pour votre disponibilité et tous vos précieux conseils pour l'écriture de cette thèse malgré la distance. J'espère que vous êtes satisfait du travail accompli.

Claire Démiot, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour vos conseils tout au long de cette année d'écriture.

Nicolas Picard, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse dans un domaine différent du votre et pour le temps consacré à la lecture de mon travail.

Véronique Blanc, merci d'avoir toujours été là pour m'aider au comptoir et d'avoir accepté d'être à mes côtés pour cette thèse. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi durant toutes ces années.

À tous ceux qui m'ont aidé dans la rédaction de cette thèse.

À **mes Parents**, merci de m'avoir permis de faire les études que je souhaitais et de m'avoir toujours soutenu depuis le jour où, haute comme trois pommes, je vous ai dit que « quand je serai grande, je serai pharmacienne ». J'espère vous rendre fiers.

À **mon Frère**, mon quasi jumeau, merci de ton aide précieuse en informatique et merci d'être toujours là pour moi malgré la distance.

À **ma Sœur**, tellement fière de toi quand je te vois grandir et t'épanouir dans tes études de journalisme. J'espère que tu seras toujours aussi heureuse et sois certaine que tu pourras toujours compter sur ta grande sœur.

À **Nicolas**, merci pour ta présence toujours rassurante, tout tes « ça va le faire » avant chaque partiels et ton soutien à toute épreuves au cours des dernières années. J'ai eu énormément de chance d'avoir croisé ta route en cette soirée d'avril 2011 J'espère que nous partagerons encore beaucoup de bons moments. Et merci pour les desserts !

À **Laurie**, de lycéennes à pharmaciennes, merci d'être venue vivre la vie limougeaude sous la pluie avec moi. Pour des gogoles, je trouve qu'on ne s'en sort pas si mal !

À **Alysse**, même si nos chemins se sont séparés au cours de nos études, tu resteras ma plus belle rencontre de Limoges. J'espère t'avoir à mes côtés pour fêter la fin de cette thèse.

À **Amandine, Yoann, Laura, Léa, Guillaume, Alexandre**, et toute ma promo, merci pour ces belles années.

À **Madame Aymeric, Nathalie D, Nathalie V, Laurence, Julie, Joëlle et Claire**, merci de m'avoir autant appris. Vous m'avez vu grandir de stagiaire de P2 à pharmacienne. Je n'oublierai jamais toutes les heures passées avec vous, je vous quitte avec regrets pour partir à Rodez, vous me manquerez.

À toutes celles qui souffrent d'endométriose.

À tous ceux que j'ai pu oublier.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction :	15
1) La maladie et le diagnostic :	16
a) Généralités :	16
i) Appareil génital féminin et fonctionnalités :	16
(1) Organes génitaux externes :	16
(2) Organes génitaux internes :	17
(3) Cycle menstruel :	19
ii) Généralités sur la maladie :	22
(1) Histoire de la maladie :	22
(2) Épidémiologie :	22
(3) Physiopathologie :	24
b) Diagnostic :	27
i) Symptômes :	28
ii) Examens :	34
iii) Scores :	36
c) Les traitements :	39
i) Médicamenteux non spécifiques :	39
(1) Antalgiques :	39
(2) Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) :	39
(3) Autres :	40
ii) Médicamenteux spécifiques :	41
(1) Progestatifs et Œstro-progestatifs :	41
(2) Analogue GnRH :	44
(3) Danazol :	47
iii) Chirurgie :	48
2) État des lieux des connaissances des pharmaciens :	49
a) Matériels et méthodes :	49
b) Public visé :	50
c) Résultats :	50
i) Maladie/diagnostic :	51
ii) Symptômes :	51
iii) Concernant les traitements :	53
iv) Questions fréquemment posées :	55
d) Pharmaciens ayant ou non des patientes atteintes d'endométriose :	56
e) Discussion :	57
f) Conclusion de l'étude :	59

Conclusion :	60
Annexes	70
Serment De Galien	90

Table des illustrations

Figure 1 : Le cycle menstruel(12)	20
Figure 2 : Localisation les plus fréquentes des lésions d'endométriose(23)	25
Figure 3 : Endométriome	26
Figure 4 : Lésion blanche.....	27
Figure 5 : Lésion rouge	27
Figure 6 : Répartitions des 759 lésions répertoriées dans l'étude(29).....	27
Figure 7 : Tableau permettant d'obtenir le score EFI(65)	37
Figure 8 : Tableau permettant d'obtenir le score AFS(66).....	38
Figure 9 : Symptômes les plus évocateurs de l'endométriose selon les répondants	51
Figure 10 : Classes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose selon les déclarants	53

Table des tableaux

Tableau 1 : Symptômes associés à l'endométriose en fonction de leur fréquence	28
Tableau 2 : Posologie des progestatifs ayant l'AMM dans l'endométriose	42
Tableau 3 : Analogues de la GnRH utilisés en France(22)	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

GNRH : Hormone GonadoLibérine

FSH : Hormone Folliculostimulante

LH : Hormone Lutéinisante

DEHP : Phtalate de Diéthylhexyle

PCB : Polychlorobiphényle

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

FIV : Fécondation In Vitro

PMA : Procréation Médicalement Assistée

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

EFI : Endometriosis Fertility Index

AFS : American Fertility Society

AFSE : American fertility Society Endometriosis

LFS : Least Function Score

ASRM : American Society of Reproductive Medicine

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

HAS : Haute Autorité de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ESHRE : Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie

LP : Libération prolongée

Introduction :

En 1860, Karel Rokitanski évoque une nouvelle maladie gynécologique, en décrivant la présence de tissus utérin en dehors de l'utérus. Depuis, les connaissances sur l'endométriose ont évoluées mais qu'en est-il vraiment au sein des officines ? Quelles sont réellement les connaissances des pharmaciens d'officine sur cette pathologie qui est de plus en plus médiatisée et comment pouvons-nous accompagner au mieux les patientes pour la prise en charge de leur maladie et de ses conséquences (douleurs, infertilité...)?

L'endométriose est une maladie gynécologique touchant environ 1 femme sur 10 en âge de procréer(1). Cette maladie, restée longtemps méconnue, est à ce jour de plus en plus décrite et les femmes sont de plus en plus informées sur les symptômes les plus caractéristiques, via notamment internet ou les diverses associations regroupant les patientes, comme EndoFrance ou info-endométriose. Il existe de nombreuses théories sur son mode de développement et sa physiopathologie. Environ 40 % des femmes souffrant de douleurs pelviennes chronique souffriraient d'endométriose(2).

Aujourd'hui, le diagnostic est fait plus rapidement et les femmes sont prises en charges de manière précoce, ce qui n'était pas le cas il y a quelques années. En moyenne, le diagnostic est fait au bout de 5 années(3). Il est important de sensibiliser les patientes et les professionnels de santé à cette maladie, afin de leur fournir les informations nécessaires pour reconnaître les premiers signes de cette maladie et de prendre en charge rapidement les symptômes tels que les douleurs ou l'infertilité.

Dans cette thèse, après des généralités sur la pathologie et les traitements disponibles à ce jour, il sera présenté l'analyse d'un questionnaire auquel les pharmaciens et les étudiants en pharmacie de 6^{ème} année ont accepté de répondre. Ce questionnaire avait pour but de savoir quel était le niveau de connaissances des pharmaciens « séniors » et des pharmaciens juste sortis des études sur l'endométriose et sa prise en charge.

1) La maladie et le diagnostic :

a) Généralités :

i) Appareil génital féminin et fonctionnalités(4) (5):

(1) Organes génitaux externes :

- La vulve

Elle est constituée de plusieurs éléments : le mont du pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le vestibule, le clitoris et les glandes vulvaires majeures et mineures. (6)

- Mont du pubis :

De forme triangulaire, c'est la partie de peau en avant de la symphyse pubienne et de l'os pubien. Il est constitué par un amas de cellules graisseuses. A la puberté, cette zone se recouvre de poils.

- Les grandes lèvres :

Ce sont des replis cutanés, elles ont le mont du pubis en avant et le périnée en arrière. Elles constituent les bords de la fente vulvaire. Histologiquement, elles sont formées par un revêtement cutané mince avec une couche de cellules kératinisées. On retrouve au sein de ce tissu des glandes sudoripares et sébacées. La face externe présente des poils.

- Les petites lèvres :

Elles limitent les bords du vestibule, elles sont en dedans des grandes lèvres. Les deux extrémités antérieures et postérieures forment une partie du clitoris en avant, et la fourchette vulvaire en arrière. L'extrémité antérieure présente deux replis, le repli antérieur forme le prépuce clitoridien, et le repli antérieur le frein du clitoris. L'extrémité postérieure, ou les deux petites lèvres droite et gauche s'unissent et forment la fourchette vulvaire.

Après la ménopause, les petites lèvres ont tendance à s'atrophier.

- Le vestibule vulvaire :

Il se situe entre les petites lèvres, il comprend le méat urétral et l'entrée du vagin. Il est limité en avant par le clitoris et en arrière par la fourchette vulvaire. Le vestibule antérieur est nommé « le vestibule urètre » et est composé de la papille de l'urètre et du méat urétral. Le vestibule postérieur est le « vestibule vaginal » qui contient l'orifice inférieur du vagin.

Dans le vestibule se trouvent également les glandes vulvaires de Bartholin, entre les petites lèvres et l'orifice vaginal et de Skene, près du méat urétral.

- Le clitoris :

Au niveau de l'extrémité antérieure des petites lèvres, c'est un organe érectile et sensible. Il est semblable aux corps caverneux chez l'homme. Il est composé de plusieurs parties : le gland, le prépuce, le corps et les racines.

- Glandes vulvaires majeures : glandes de Bartholin :

Elles sont hormono-dépendantes et paires, de part et d'autre du vagin, le canal sécréteur aboutit au tiers inférieur des grandes lèvres. Chaque glande mesure 10 à 15 mm de long pour 8 mm de hauteur avec une épaisseur de 5 mm environ. Elles sont dites majeures car ce sont les plus importantes des glandes vulvaires. Les glandes de Bartholin vont sécréter un mucus incolore, la cyprine, qui va participer à la lubrification au cours des rapports sexuels. Physiologiquement, elles auraient un rôle mineur.(7)

La pathologie la plus fréquente qui va toucher ces glandes est la bartholinite, qui sera caractérisée par l'infection d'un kyste au niveau du canal excréteur ou par un abcès au niveau de la glande.

- Glandes vulvaires mineures : glandes de Skene

Elles sont quant à elles situées le long de l'urètre et vont sécréter un liquide limpide au cours de l'orgasme. Les deux orifices des canaux excréteurs arrivent près du méat urinaire. Le tissu de ces glandes est semblable à celui de la prostate chez l'homme. Elles sont dites mineures car elles ont un rôle moindre par rapport aux glandes de Bartholin.

(2) Organes génitaux internes :

Les organes génitaux internes sont au nombre de 4 : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin. Ce sont eux qui seront principalement touchés par l'endométriose.(8)

- Les ovaires :

De forme ovoïdes et au nombre de deux, ils ont une longueur de 4 cm pour une largeur de 2 cm avec une épaisseur d'un cm.

Ils ont comme fonction principale la prolifération des ovules et la sécrétion des hormones féminines, à savoir la progestérone et l'œstradiol. Les ovules sont contenus dans les follicules jusqu'à l'ovulation.

- Les trompes de Fallope :

Elles relient les ovaires aux bords supérieurs de l'utérus. Symétrique, en forme de tube d'environ 10 à 13 cm, pour un diamètre de 3 à 8 mm, c'est généralement le lieu de la fécondation. L'ovule libéré par l'ovaire est capté par l'extrémité en entonnoir grâce à la présence d'extensions digitiformes qui vont guider l'ovule dans la trompe. L'ovule sera ensuite poussé vers l'utérus par les cils et les muscles.

Elles sont divisées en 4 parties, des ovaires vers l'utérus : le pavillon, l'ampoule, l'isthme et la partie interstitielle.

- L'utérus :

En forme de poire, il est situé au centre du petit bassin, en arrière de la vessie et en avant du rectum, c'est un organe creux. Sa fonction principale est d'accueillir le fœtus pendant la grossesse.

Sa taille varie selon les patientes, chez les femmes nullipares il a une hauteur d'environ 6,5 cm, une largeur de 4 cm pour une épaisseur de 2 cm alors que chez la femme multipare, sa hauteur est de 8 à 10 cm, une largeur de 5 cm et une épaisseur de 3 cm. La hauteur de l'utérus en fin de grossesse peut atteindre 35 cm.

Il est constitué de deux parties : le corps et le col, reliés par l'isthme.

Le corps : partie supérieure de l'utérus, composé principalement de muscles. Il est composé de plusieurs parties, notamment l'endomètre et le myomètre.

Tout au long du cycle menstruel, la paroi utérine interne, l'endomètre, va s'épaissir pour accueillir l'ovule fécondé si la fécondation a lieu. Si la fécondation n'a pas lieu, l'endomètre se desquame : ce sont les menstruations.

Le col : c'est la partie inférieure de l'utérus. Dans le canal cervical, des glandes vont sécréter du mucus : la glaire cervicale. La consistance de ce mucus varie pendant le cycle, de manière à être moins épais lors de la fécondation, pour faciliter le passage des spermatozoïdes. Il constitue une bonne barrière contre les bactéries sauf en période d'ovulation, de règles ou au cours de l'accouchement.

- Le vagin :

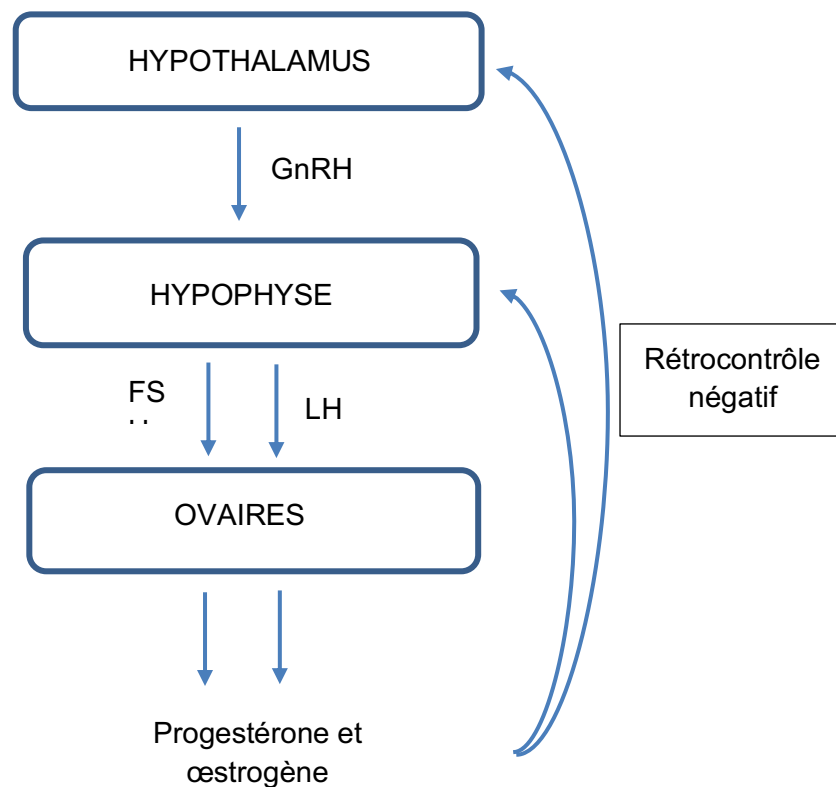
En forme tubaire, mesure en 10 et 12 cm. Il est très élastique et permet de relier les organes génitaux externes à l'utérus. Il est situé en avant du rectum et en arrière de la vessie. L'intérieur est tapissé d'une muqueuse maintenue humide par des sécrétions. Il peut se dilater, principalement au moment de l'accouchement.

(3) Cycle menstruel :

« Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation »¹

La durée moyenne d'un cycle est de 28 jours, il peut s'étendre de 25 à 32 jours. Les phénomènes physiologiques qui se produisent sont cycliques et surviennent chez la femme de la puberté à la ménopause, lors de l'épuisement du stock de follicules(9).

Ce cycle est soumis aux différentes hormones sexuelles sécrétées, ainsi qu'à leurs fluctuations tout au long de la période. L'hypothalamus, situé au centre du cerveau, va sécréter de façon pulsatile l'hormone gonadolibérine GnRH, qui entrainera la production de deux hormones : l'hormone folliculo stimulante FSH et l'hormone lutéinisante LH qui agiront au niveau des ovaires. Les ovaires à leur tour secrèteront la progestérone et l'œstrogène.



L'hormone folliculo stimulante va participer à la maturation d'un groupe de follicule à chaque cycle, puis à la maturation du follicule dominant, le follicule de De Graaf, jusqu'à l'ovulation. Elle a également un rôle dans l'installation de la fonction endocrine du follicule pré-antral.

¹ <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

L'hormone lutéinisante quant à elle participe à la formation du corps jaune en deuxième partie de cycle et va transformer les cellules de la granulosa en cellules lutéales qui vont sécréter la progestérone. La sécrétion des différentes hormones va varier au cours du cycle menstruel. La FSH et la LH ont une sécrétion basale relativement constante tout au du cycle, avec un pic aux alentours du quatorzième jour qui sera responsable de l'ovulation. L'estrogène va augmenter progressivement en première partie de cycle, pour diminuer en seconde partie. À l'inverse, la progestérone aura une sécrétion quasiment nulle en première partie du cycle, alors que durant la phase lutéale, son taux sera augmenté en vue de préparer l'endomètre pour une nidation si la fécondation a lieu. (10) (11)

Aux alentours du 14^{ème} jour du cycle, on observera un pic sécrétoire de FSH et de LH, ce qui déclenchera l'ovulation.

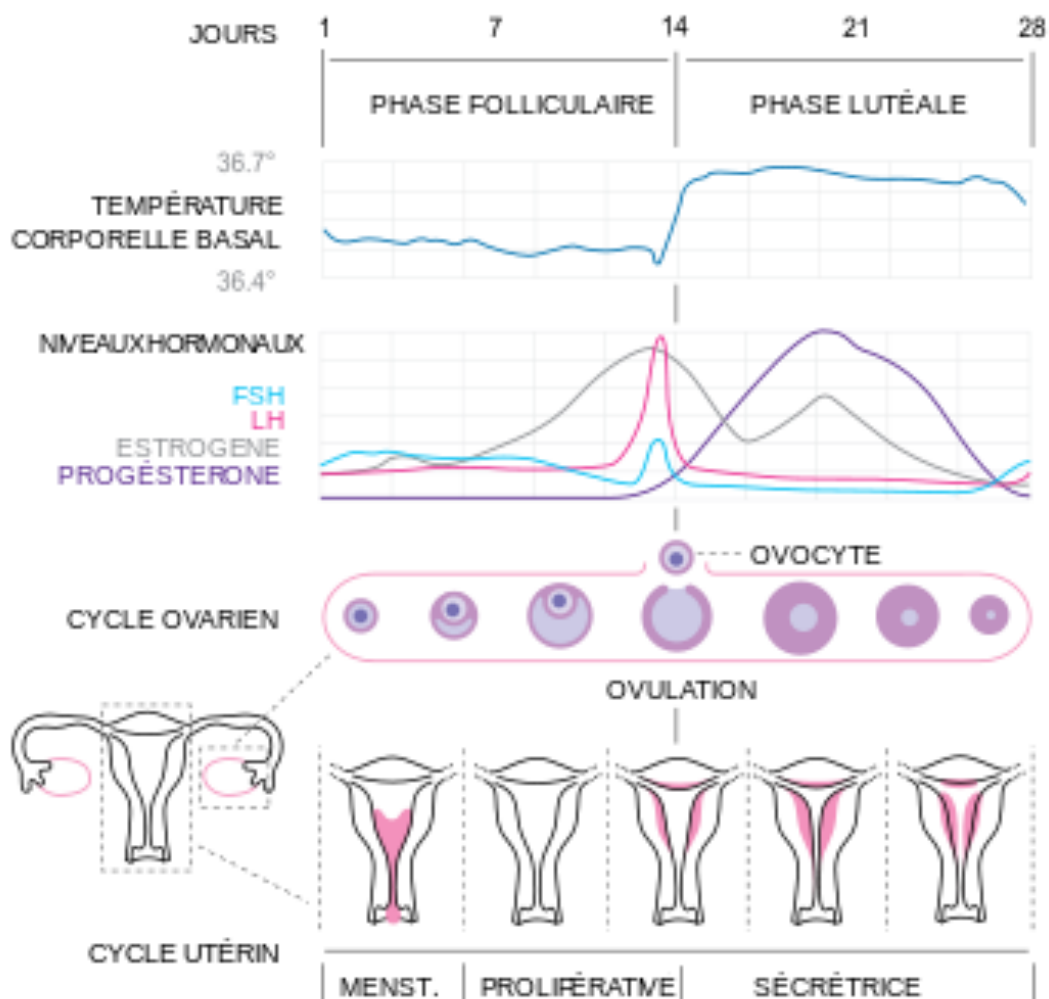


Figure 1 : Le cycle menstruel(12)

- Cycle ovarien :

Il est composé de deux phases, la phase folliculaire pendant les quatorze premiers jours, suivi de la phase lutéale, de J-14 à J-28. Le cycle ovarien marque la reprise de l'ovogénèse, les follicules étant bloqués en prophase de la première méiose qui a lieu durant la vie fœtale. Il est aussi responsable des sécrétions hormonales essentielles à l'ovulation, et la préparation de l'endomètre utérin en vue d'une éventuelle fécondation.

Quelques follicules primordiaux vont terminer leurs méioses et devenir successivement des follicules primaires, puis secondaires ou pré-antral, follicules tertiaires ou antral, puis enfin, un seul deviendra le follicule mûr, ou follicule de De Graaf. Ce dernier, après l'ovulation sera vidé de son contenu, va devenir le corps jaune, qui secrètera notamment la progestérone en cas de fécondation. Si la fécondation n'a pas lieu, le corps jaune va dégénérer et devenir le corps blanc, ou corpus albicans.

Le follicule dominant produira surtout de l'œstradiol, qui va stimuler la production de la glaire cervicale et stopper la sécrétion de FSH. Cette chute du taux d'hormone folliculo stimulante rendra le follicule sensible à l'hormone lutéinisante et à l'œstradiol, ce qui entrainera par rétrocontrôle négatif le pic de LH qui déclenchera l'ovulation.

- Conséquences du cycle hormonal sur l'utérus :

Le cycle utérin a pour but de préparer l'endomètre pour une éventuelle nidation. Il est composé de plusieurs phases, la phase de desquamation, de J-1 à J-5, qui correspond aux règles et qui marque le début d'un nouveau cycle. Cette phase est suivie de la phase de prolifération de J-6 à J-14, puis de la phase sécrétrice de J-15 à J-28.

Si la fécondation n'a pas lieu, le corps jaune va dégénérer ce qui va entrainer une chute hormonale. Cela se caractérisera par une ischémie des petits vaisseaux. A la fin de cette période, il ne restera que la zone résiduelle.

Au cours de la phase proliférative, l'endomètre va se reformer grâce à la sécrétion d'œstradiol. Les glandes vont s'allonger et les artérioles vont se spiraliser. Les cellules épithéliales de l'endomètre vont grandir et auront un pôle apical clair.

Lors de la dernière phase, la phase sécrétrice, les glandes seront très contournées, les cellules produiront du glycogène au niveau du pôle basal grâce au taux croissant de progestérone. Cette dernière sera ensuite excrétée au niveau du pôle apical et la spiralisation des artérioles sera maximale de J22 à J28, c'est la dentelle utérine. Cette partie de l'endomètre sera éliminée lors des menstruations au début du nouveau cycle en cas d'absence de fécondation.

ii) Généralités sur la maladie :

(1) Histoire de la maladie :

Depuis l'antiquité, les notions d'une maladie gynécologique entraînant des douleurs, des contractions utérines violentes est connue. À cette époque, on qualifiait ces crises « d'hystérie », signifiant utérus en grec. Les traitements hormonaux à base d'estrogènes sont déjà utilisés et les scientifiques de l'époque avaient déjà noté l'effet bénéfique des grossesses sur la pathologie.(13)

Au Moyen Âge, il existe de nombreuses confusions entre l'hystérie et l'endométriose, maladie décrite comme une « possession démoniaque », ayant pour conséquences des exils et des exécutions.

En 1690, les caractéristiques cliniques et histologiques, ainsi que les caractères héréditaires sont décrits par Daniel Schrön. Au XVIII^e siècle, la maladie est toujours considérée comme de l'hystérie et les femmes atteintes sont plus souvent traitées pour une maladie mentale que pour leurs symptômes gynécologiques.

Ce n'est qu'au XIX^e siècle que l'avancée médicale sur cette maladie va avoir lieu. L'endométriose était appelée à ce moment-là « hématocele cataméniales », et les menstruations étaient à ce jour déjà connues comme étant un facteur déclenchant des douleurs. De plus, à cette époque, on commence à évoquer que l'hématocele cataméniale n'est pas une maladie psychologique mais bien une pathologie ayant une origine organique. La possibilité d'une endométriose était envisagée dès lors qu'une femme avait des douleurs qui allaient jusqu'au malaise lors de ses règles.

Au cours du même siècle, Jean-Martin Charcot a, quant à lui, refusé cette hypothèse organique et a remis en avant celle de la maladie psychologique. Hypothèse à laquelle, en 1857, Franz Winckel a évoqué que les « femmes avec des lésions trop petites pour être perceptibles sont considérées comme hystériques », corroborant d'autant plus cette hypothèse psychologique de la maladie.(14)

(2)Épidémiologie :

L'endométriose peut toucher toutes les femmes en âge de procréer, des premières règles jusqu'à la ménopause. Selon les données de la littérature, cette pathologie toucherait 1 femme sur 10, en prenant en compte que certaines formes peuvent être asymptomatiques et que le diagnostic est généralement posé après plusieurs années d'errance diagnostique, le

délai serait porté à 7 ans(15) . Ce délai pourrait tendre à diminuer dans les années futures avec la médiatisation de la maladie.

Récemment, une enquête publiée en 2016 sur l'endométriose en Italie portait sur environ 1 200 000 personnes dont 630 000 femmes issues d'une base de données nationale. Les patientes faisant parties de l'étude sont celles ayant été diagnostiquées par laparoscopie ou opération équivalente permettant une vision directe de l'endométriose, confirmée ou non par examen histologique, et celles ayant une adénomyose suite à une hystérectomie. Les femmes ayant été diagnostiquées via des techniques d'imageries ne font pas partie de l'étude. La prévalence de l'endométriose dans la population des 15-50 ans est de 2 % (1,82 % pour l'endométriose et 0,17 % pour les adénomyoses). Pour le même groupe, l'incidence sur la durée de l'étude (de 2011 à 2013) est de 0,14 %, et 0,09 % lorsque l'on compte uniquement les cas confirmés par histologie. Dans les conclusions de cette étude, ils établissent comme diagnostic de référence pour l'endométriose la laparoscopie associée à une étude histologique afin de confirmer la présence de lésions. Concernant les adénomyoses, ils recommandent une hystérectomie suivie de l'étude histologique des tissus. Cependant, comme ces procédures sont invasives, l'imagerie à résonance magnétique (IRM) reste préférée par les médecins. De plus, ils notent que suite à la ménopause, la plupart des symptômes s'arrêtent, cependant quelques cas ont été diagnostiqués post ménopause.(16)

Une autre étude publiée en 2016, réalisée en France entre 2008 et 2012 sur la base des données de sorties des hôpitaux français, a montré une prévalence selon les régions qui varie de 0,4 % (Poitou-Charentes) à 1,6 % (Pays de la Loire). L'endométriose serait responsable de 1,5% des hospitalisations chez les femmes en âge de procréer et 4,2 % de ces femmes hospitalisées ont été réhospitalisées au moins une fois dans l'année.(17) La grande majorité des localisations se situent au niveau des ovaires (40-50 %) suivi du péritoine (20-30 %) puis de la localisation intestinale (10-20 %). Selon les régions de France, ces taux varient de manière significative, sans que cette étude, ne puisse apporter d'hypothèses pour l'expliquer. Le diagnostic reste difficile et le délai entre les premiers symptômes et l'annonce du diagnostic est généralement long, entre 4 et 11 années. Dans cette étude, l'âge moyen des patientes diagnostiquées est de 37,9 ans +/- 8 ans, ce qui confirme que le diagnostic est tardif et que les jeunes patientes sont souvent prises en charge une fois que les femmes deviennent symptomatiques.

Longtemps considérée comme quasi inexistante, l'endométriose de l'adolescente est finalement de plus en plus décrite. Une étude de 2015 recense que 60 % des adolescentes ayant une laparoscopie pour des douleurs chroniques ont des lésions mise en évidence lors de l'intervention(18). La douleur liée aux menstruations est considérée comme « normale »

pour un grand nombre de personnes, ce qui rallonge le délai de diagnostic. Dans une étude réalisée aux États-Unis sur 4 334 femmes, 67 % déclarent avoir eu leurs premiers symptômes lors de l'adolescence(19). Le temps moyen pour le diagnostic était évalué entre 10 à 12 ans, et 70 % des femmes ayant des douleurs pelviennes chroniques seraient touchées par cette pathologie. La grande variabilité des symptômes, et la présence ou non d'infertilité expliqueraient selon les auteurs en partie les dix années nécessaires avant de poser un diagnostic. De plus, les adolescentes auraient besoin de consulter un nombre plus important de médecins avant d'être prises en charge(20). Selon une autre étude(16), ce temps d'errance diagnostic serait plus long en présence uniquement de douleurs qu'en présence d'infertilité, entraînant généralement une consultation auprès d'un spécialiste. De plus, d'après cette étude, le temps nécessaire au diagnostic serait plus court lorsque les femmes vont consulter un gynécologue que lorsqu'elles vont chez leur médecin traitant.

Chez les femmes ménopausées, suite à l'arrêt du fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin, la maladie n'est plus active. Les lésions endométriosiques étant hormono-dépendantes, l'arrêt de la sécrétion hormonale, notamment d'œstrogène entraîne la disparition quasi systématique des symptômes. Sur 130 femmes présentes dans une étude(21), 96,9% n'ont plus aucun symptôme suite à la ménopause. Cet effet est d'ailleurs utilisé en thérapeutique avec les analogues du GnRH qui mime les effets de la ménopause et dont les résultats sont positifs chez les patientes. Cependant, des lésions continuent d'être découvertes, résiduelles notamment. Certains traitements hormonaux utilisés pour soulager les symptômes de la ménopause pourraient également réveiller certaines lésions quiescentes, par l'ajout d'hormones. Les traitements hormonaux doivent donc être utilisés avec prudence chez la femme ménopausée avec une endométriose connue. Le diagnostic de nouvelles lésions est rare mais pas impossible, cependant il est difficile de démontrer que ces lésions sont apparues après la ménopause. Le risque de cancérisation des lésions endométriosiques est faible, et varie de 0,7 à 1 %, les lésions ovariennes étant les plus concernées.(22)

(3) Physiopathologie :

« Il n'y a pas une mais des endométrioses »²

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique, caractérisée par la présence de cellules, normalement présentes au niveau de l'endomètre utérin, en dehors de

² <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>

ce dernier. Elle peut être localisée à plusieurs endroits : superficiels comme les ovaires ou le vagin, ou des formes plus profondes lorsque les cellules sont au niveau du colon, de la vessie ou du péritoine. Ce tissu endométrial va être hormonodépendant comme celui de l'endomètre utérin, tous les 28 jours, il va saigner et être à l'origine d'une inflammation locale et provoquer des douleurs sous l'influence de la chute hormonale. (22)

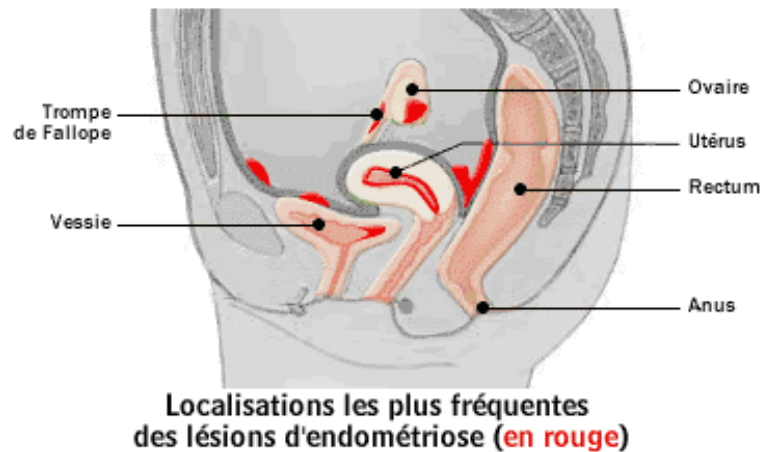


Figure 2 : Localisation les plus fréquentes des lésions d'endométriose(23)

Cette pathologie aurait plusieurs origines, la plus évidente serait la théorie du reflux endométriale par les trompes qui entraîne la propagation de cellules souches lors des menstruations, mais des endométrioses dites iatrogènes (provoquées par une chirurgie utérine) seraient également possibles.

Il existerait également une hypothèse selon laquelle l'environnement aurait un rôle dans la survenue de la maladie, la présence de phtalates(24) notamment dans les protections hygiéniques a été mise en avant. En effet, les taux plasmatiques de DEHP (phtalate de diethylhexyle) seraient plus élevés chez les femmes ayant une endométriose que chez les sujets sains. Cependant, aucune étude à ce jour n'a confirmé cette hypothèse. Les perturbateurs endocriniens pourraient eux aussi jouer un rôle dans la survenue de la maladie, notamment les dioxines, parmi lesquels la polychlorobiphényle (PCB), associées aux phtalates(25).

L'origine génétique de l'endométriose pourrait être due à une mutation sur le gène Kras, qui est responsable de la croissance cellulaire. L'hypothèse génétique est suspectée avec l'implication de ce gène sans qu'il y ait d'application médicale, les recherches étant toujours en cours.

Ces saignements vont être à l'origine de douleurs, parfois invalidantes. On parle d'adénomyose ou d'endométriose interne lorsque le tissu endométrial est au sein du

myomètre, et d'endométriose externe lorsque les lésions se situent au niveau génital et extra génital. Il existe différents types de lésions selon leurs sévérités : les adhérences, les lésions profondes, les endométriomes ou kystes endométriosiques, et les implants superficiels.

Les adhérences sont le résultat d'une inflammation chronique qui va entraîner un accolement des tissus des différentes structures anatomiques entre elles(26).

Les endométriomes (figure 3)(27) sont situés sur l'ovaire, ce sont des cavités formées par une poche liquidienne, avec un liquide épais et marron, typique « pus chocolat ». Au niveau de la paroi, il sera plus ou moins épais, et le kyste va augmenter de volume progressivement si aucun traitement n'est mis en place, du fait de l'accumulation de liquide au cours des menstruations. Les endométriomes ovariens sont les lésions entraînant des douleurs plus sévères et sont souvent associés à des adhérences(22)

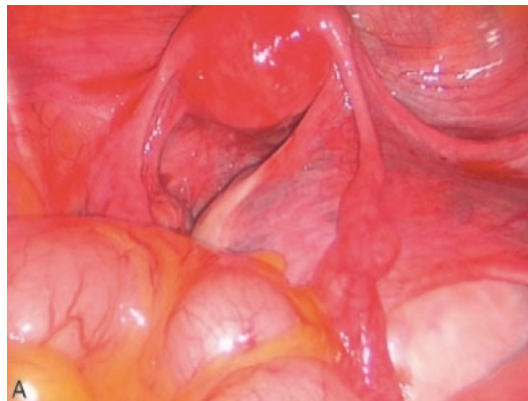


Figure 3 : Endométriome

Les lésions profondes vont se situer sous le péritoine (environ 5 mm). Ce sont des amas de tissus fibreux, avec parfois une forte composante musculaire, hémorragique et/ou inflammatoire. Cette forme est beaucoup plus fréquente aujourd'hui.

Les lésions superficielles peuvent être de 3 sortes : typiques, non pigmentées ou atypiques, ou microscopique. Les lésions superficielles typiques seront à la surface du péritoine ou sur les séreuses au niveau de la cavité abdominopelvienne. Ce sont les plus fréquentes. Les lésions atypiques (non pigmentées) peuvent être de plusieurs aspects : rouges (figure 5)(28) avec des papules glandulaires sous forme de plaques jaunes, blanches (Figure 4)(28) ou marrons. Les lésions dites débutantes (ou blanches) sont les plus actives biologiquement. On retrouve également des lésions microscopiques



Figure 5 : Lésion rouge

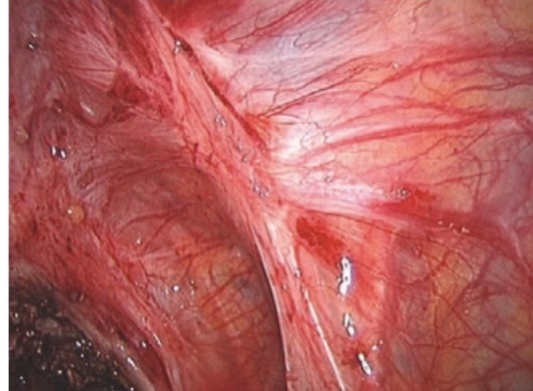


Figure 5 : Lésion blanche

Dans une étude cherchant à expliquer la répartition des lésions d'endométriose, 426 patientes, dont les douleurs pelviennes ont amené à pratiquer une coelioscopie pour effectuer des analyses histologiques, ont été suivies entre juin 1992 et décembre 2004. Sur ces 426 femmes, 759 lésions ont été répertoriées(29), regroupées dans le diagramme suivant :

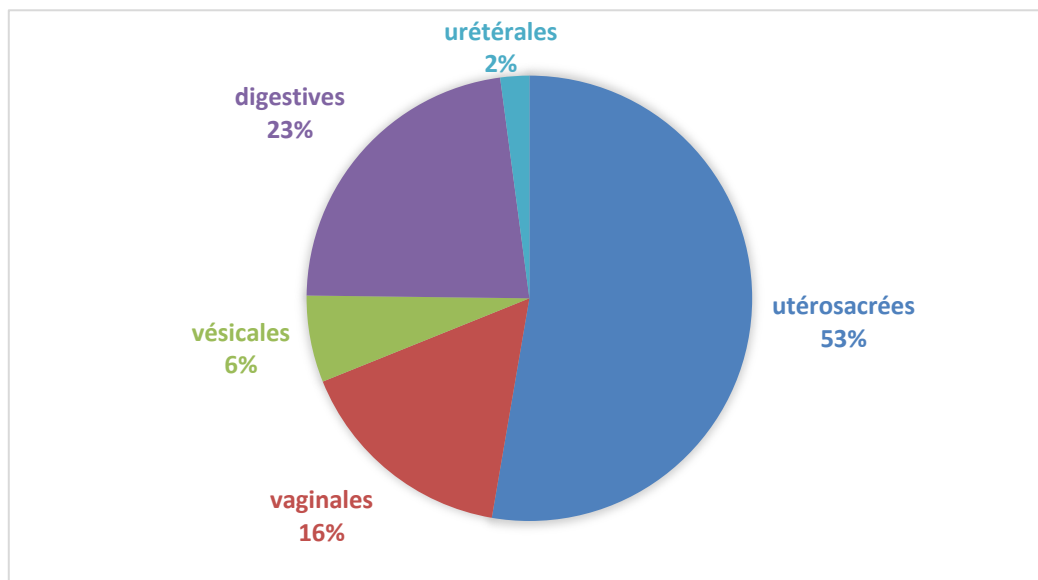


Figure 6: Répartitions des 759 lésions répertoriées dans l'étude(29)

b) Diagnostic :

Face à des douleurs importantes lors des règles ou en dehors, ou encore face à des difficultés à démarrer une grossesse (une infertilité), les femmes vont se tourner vers leur médecin traitant ou leur gynécologue.

i) Symptômes :

Les symptômes de l'endométriose peuvent varier en fonction de la sévérité de la maladie ou en fonction de la localisation des lésions. L'endométriose peut également être asymptomatique.

Les différentes explications concernant la provenance de ces douleurs sont nombreuses, il y a tout d'abord l'hypothèse que les saignements au niveau des lésions durant les règles en serait responsable, une potentielle inflammation des tissus, une atteinte de certains nerfs en contact avec les lésions endométriosiques, ou encore, l'augmentation de volume d'un endométriome qui entraînerait une douleur aiguë.

Dans une étude portée sur 20 femmes (10 ayant une endométriose confirmée par laparoscopie et 10 en bonne santé), il a été injecté en intramusculaire une solution saline dans un site sujet aux douleurs de règles, ainsi que dans un muscle normalement non concerné par ces douleurs(30). Chez les femmes ayant une endométriose, la douleur est plus présente que dans l'autre groupe de l'étude. Ce qui renforce l'hypothèse d'une hypersensibilité et une baisse du seuil de la douleur suite à une stimulation des muscles nocicepteurs chez les femmes malades. De plus, il existe différents types de mécanismes dans l'endométriose ainsi qu'une multitude de douleurs entraînées par celle-ci, tant au niveau de son innervation, de la localisation de l'inflammation ou encore du lien entre la sensibilité viscérale et centrale.

Néanmoins il existe plusieurs symptômes liés à l'endométriose mais moins connus car non spécifiques de la maladie. Dans la littérature, on lit souvent qu'il existe les 5D de l'endométriose(31) : la dysménorrhée, la dyspareunie, les douleurs pelviennes, la dyschésie et la dysurie.

Communs	Non rares	Occasionnels	Rares
Dysménorrhée	Saignements utérins	Hématurie	Douleur aiguë
Infertilité	Dysuries	Rectorragie	Hémoptysie
Dyspareunie	Lombalgies	Douleurs abdominales paroi	Occlusion digestive
Douleurs chroniques	Douleurs « digestives »	Saignement vaginal	Hydronéphrose

Tableau 1 : Symptômes associés à l'endométriose en fonction de leur fréquence³

³ (22) p83

- La dysménorrhée :

Il en existe deux types(32) : la dysménorrhée primaire et la dysménorrhée secondaire. La première est caractérisée par des crampes utérines sans pathologie gynécologique connue ou identifiée, au cours des règles. Elle est présente le plus souvent chez les adolescentes ou dans les premières années qui suivent les premières menstruations.

La dysménorrhée secondaire quant à elle, apparaît plus tard au cours de la vie, et peut être liée à une pathologie, notamment l'endométriose. Les douleurs sont le plus souvent plus fortes à la fin des règles et augmentent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Ici, les douleurs causées par l'endométriose ne sont pas soulagées avec des antalgiques de palier 1 (type paracétamol), et peuvent être ponctuelles ou chroniques selon la localisation des lésions. Ce symptôme est présent dans 75 à 90 % des cas(33).

La présence d'une dysménorrhée sévère montrerait l'existence d'une endométriose profonde.

Dans une étude visant à démontrer la relation entre les dysménorrhées, les douleurs et les dyspareunies chez les patientes souffrant d'endométriose, il a été mis en évidence que la présence de ces douleurs sont plus marquées chez les femmes malades. Un groupe de 124 femmes infertiles et malades, ainsi que 67 femmes infertiles mais non malades ont été comparées afin d'arriver à ces conclusions. Les dysménorrhées sont présentes de manière égales dans les deux groupes, mais les femmes souffrant d'endométriose ont souvent plusieurs symptômes douloureux à déclarer. (34)

Dans une autre étude, ils ont cherché à établir une corrélation entre ces dysménorrhées et les prostaglandines. Dans les dysménorrhées primaires, on remarquerait une augmentation de la synthèse des prostaglandines, qui entraîne une hyperactivité du muscle utérin, et donc des douleurs. Ces douleurs étant provoquées par les prostaglandines, les anti inflammatoires sont efficaces, par leur action sur cette hormone. Concernant les dysménorrhées secondaires, le taux de prostaglandines serait plus élevé ce qui explique la résistance des douleurs face aux anti inflammatoires, qui n'auraient dans ce cas qu'une seule action, réduire le flux menstruel.(35)

- Les troubles digestifs :
 - Dyschésie :

La dyschésie est définie comme une douleur pendant ou suivant la défécation, elle est généralement associée à une constipation chronique tout en ayant un transit normal(36). Dans le cadre d'une endométriose, elle montre une atteinte recto-sigmoïdienne, présente dans 6 à 30 % des cas. Dans les endométrioses dites sévères (stade IV) l'atteinte recto-sigmoïdienne

est de 50 %.(37). L'atteinte rectale concerne principalement le sigmoïde (60 %), puis le segment iléo-caecal (25 %) et en dernier le rectum (15 %)(38). Ce symptôme, associé aux dysménorrhées sévères ainsi qu'à une dyspareunie sont les signes qui doivent faire rechercher une endométriose pelvienne profonde.

- Autres :

Caractérisées le plus souvent par des douleurs digestives non cycliques, les atteintes digestives peuvent être multiples. Les douleurs chroniques sont liées à des diarrhées, ou au contraire à une constipation. On retrouve également des symptômes du syndrome de l'intestin irritable^{xxxii}. Ce trouble est responsable de douleurs abdominales ainsi que des troubles du transit comme des diarrhées, une constipation ou une alternance des deux. Ce syndrome est dû à un défaut au niveau de la motricité de l'intestin, entraînant des modifications du transit.(39)

L'exploration digestive n'est généralement pas réalisée. Lorsque l'atteinte rectale est évoquée, on peut effectuer une écho-endoscopie ou une recto-sigmoïdoscopie.

Dans les autres troubles digestifs, on note également des nausées, vomissements et parfois des ballonnements, notamment au moment des règles(40). Les troubles digestifs sont retrouvés dans 35 % des cas d'endométrioses.(33)

Il peut aussi y avoir de manière plus rare des douleurs abdominales aiguës, qui peuvent alerter la patiente sur la rupture d'un endométriome, une hémorragie ou une occlusion intestinale.

- Les dyspareunies :

Les dyspareunies sont caractérisées par des douleurs lors des rapports avec pénétration survenant avant ou après les rapports. On distingue les dyspareunies superficielles, qui sont les douleurs localisées au niveau de l'entrée du vagin lors de la pénétration et peuvent être d'origine infectieuses, liées à une cicatrice, suite à un accouchement ou encore de manière plus rare à des malformations au niveau de la vulve, de l'hymen ou du vagin. Les dyspareunies profondes quant à elles, sont les douleurs situées au fond du vagin et qui persistent souvent après le rapport, et qui peuvent être associées aux douleurs pelviennes chroniques, le plus souvent évoquées lors d'une endométriose.(41).

De plus, les dyspareunies peuvent être primaires ou secondaires. Elles sont dites primaires quand elles ont toujours été présentes, et secondaires lorsqu'elles sont apparues plus tard dans la vie de la femme, après une période sans douleur.

En présence de ce symptôme, un examen clinique est nécessaire afin de déterminer les différentes composantes de cette dyspareunie pour adapter les solutions à proposer. L'examen clinique a une place très importante, il doit notamment comporter un examen vaginal au speculum, pour rechercher éventuellement une cause vulvaire directe (dermatose, des lésions herpétiques ou une cicatrice d'épisiotomie hyperesthésique) si la patiente décrit des douleurs à l'entrée du vagin principalement, il pourra être fait un toucher vaginal afin de rechercher des lésions endométriosiques, si les douleurs évoquées sont situées vers le fond du vagin. (42)

Dans le cadre de l'endométriose, les dyspareunies sont généralement profondes. Elles témoignent de la présence de lésions au niveau des ligaments utéro-sacrés, du cul de sac de Douglas ou encore d'une atteinte profonde de la cloison recto-vaginale(43). Le traitement envisagé dans ce cas-là en cas de douleurs ou infertilité est la chirurgie afin d'enlever les lésions. Créer une ménopause artificielle avec certains médicaments, les analogues du GnRH par exemple, peut être efficace pendant quelques temps mais cela reste une solution temporaire. Les dyspareunies sont présentes dans 30 à 70 % des cas(33) et constituent donc un des symptômes les plus représentatif de l'endométriose, notamment l'endométriose profonde.

- Les troubles urinaires :

Dans le cadre d'une endométriose profonde, les troubles fonctionnels urinaires sont présents dans environ 50 % des cas(44). Les troubles urinaires peuvent être de plusieurs types : des douleurs lors de la miction, une dysurie (difficulté à vider la vessie), une pollakiurie (une envie fréquente d'uriner) ou parfois même la présence de sang dans les urines. Ces troubles sont le signe que des lésions d'endométrioses sont localisées au niveau de la vessie ou des uretères, on parle alors d'endométriose urétérale, où la complication la plus redoutée serait une rétention dans le haut appareil urinaire, qui entrainerait une augmentation de la pression du rein et des douleurs mimant une colique néphrétique et donc une atrophie de ce dernier(45). Ces symptômes urinaires sont semblables à ceux d'une infection urinaire classique, l'ECBU (examen cyto bactériologique des urines) étant négatif dans ce cas-là.

Comme on peut le voir sur le diagramme de la figure 6, les lésions localisées au niveau de la vessie et de l'uretère ne sont pas les plus fréquentes mais restent néanmoins possibles(29).

En 2008, une étude a été réalisée dans le but d'évaluer la présence ou l'absence des troubles urinaires fonctionnels afin de voir si leur survenus étaient liés à la chirurgie ou s'ils

étaient pré-existants à celle-ci. Cette étude prospective non comparative concernait 23 patientes, atteintes d'endométriose profonde devant se faire opérer. Sur ces 23 femmes, 6 ne présentaient aucuns symptômes urinaires avant l'opération, et les 17 autres en évoquaient au moins un (pollakiurie, dysuries, brûlures mictionnelles, crampes vésicales...)(46). Sur ces 23 cas, seule une atteinte vésicale a été mise en évidence avec l'imagerie. Pour 4 patientes, le bilan urodynamique est normal, 3 présentent des résidus mictionnels, une hypertonie vésicale est retrouvée chez 9 patientes, une dysurie chez 4 patientes et une vessie hypersensible chez 4 patientes également.

Cette étude montre que dans le cas d'une endométriose profonde, les signes urinaires peuvent être présents en préopératoire. Le bilan urodynamique est le seul moyen de pouvoir quantifier le retentissement sur le bas appareil urinaire.

Les signes post opératoire sont généralement liés aux lésions nerveuses au niveau du plexus pré-sacré qui peut être touchées lors de l'intervention. Le trouble retrouvé le plus fréquemment est celui qui concerne la vidange vésicale qui est altérée (mictions par regorgement), parfois de manière transitoire. On évoque aussi des dysuries chroniques. Selon la littérature, les dysuries post opératoire sont retrouvées dans 0,8 à 30 % des cas.

- Les douleurs pelviennes chroniques :

Les douleurs pelviennes font parties des symptômes les plus fréquemment relevés lorsque l'on évoque l'endométriose. Ces douleurs sont dites chroniques lorsqu'elles durent depuis plus de 6 mois, elles sont généralement invalidantes et ont un impact sur la vie sociale et professionnelle des patientes. Les douleurs pelviennes chroniques sont présentes dans 40% des cas(46). Cependant, elles ne sont pas spécifiques de l'endométriose et peuvent être causées par d'autres pathologies.

Les lésions endométriosiques vont créer des adhérences qui vont entraîner une rétractation des tissus et par conséquent une diminution de la mobilité des organes, notamment au niveau du petit bassin ce qui va provoquer ces douleurs(47). On ne retrouve pas de corrélation entre la gravité de la maladie et l'intensité de la douleur(48). Certaines douleurs chroniques n'ont donc pas d'organicité.

Les douleurs chroniques peuvent être non cycliques, et le plus souvent, sont non calmées par des antalgiques de palier 1 (type paracétamol).

L'exposition à ce symptôme entrainerait une hypersensibilité et une hyperexcitabilité des neurones, et le seuil de la douleur serait diminué. De ce fait, la douleur serait alors toujours présente même si son origine a été traitée(49).

- L'infertilité

L'infertilité est le deuxième symptôme le plus associé à l'endométriose. En effet 30 à 40 % des femmes souffrant de cette pathologie connaissent des difficultés voire une incapacité à tomber enceinte spontanément(50).

On parle d'infertilité lorsqu'on constate une absence de grossesse après 12 mois de tentatives sans contraception. Cette infertilité peut provenir de la femme, de l'homme ou bien des deux conjoints. Concernant la femme, l'endométriose fait partie des causes d'infertilités les plus fréquentes, avec les anomalies de l'ovulation(51).

Cette infertilité peut intervenir à plusieurs niveaux, tout d'abord l'inflammation et l'irritation des tissus vont entraîner une libération de facteurs biochimiques tout au long du cycle menstruel qui vont perturber la maturation de l'ovocyte. Si l'endométriose est au niveau des ovaires on retrouvera des endométriomes. Ces kystes remplis de sang qui n'arrivent pas à s'écouler, d'où leur couleur marron chocolat, vont empêcher une ovulation normale. Lorsque la patiente possède des adhérences au niveau des trompes, la migration de l'ovule vers l'utérus sera perturbée, de par la difficulté de la trompe à capter l'ovocyte.

De plus, certaines patientes souffrent d'adénomyose, c'est-à-dire de lésions endométriosiques localisées au niveau du muscle utérin, dans ce cas l'implantation de l'ovule fécondé sera plus difficile(52).

Dans certains cas, la chirurgie est pratiquée afin d'augmenter les chances d'obtenir une grossesse. L'opération amènerait 25 à 40% d'accouchements. Si la chirurgie est un échec, on se tournera plus tard vers la stimulation ovarienne associée à une insémination intra utérine et enfin en dernier recours, vers une fécondation in vitro (FIV). Dans une étude canadienne visant à mettre en évidence l'intérêt de la chirurgie pour la fertilité, 341 femmes ayant une endométriose légère à modérée ont été suivies(53). Deux groupes ont été fait, le premier avec 172 patientes qui ont été opérées afin d'enlever les lésions d'endométrioses et dans l'autre, 169 femmes qui n'ont pas subi de résection de lésions. Dans le 1^{er} groupe, 50 grossesses ont été comptées après le traitement, contre 29 dans le second groupe, soit 30,7 % suite à la chirurgie contre 17,7 % sans chirurgie. Cette étude montre donc l'intérêt de pratiquer une chirurgie pour améliorer la fertilité spontanée.

Cependant, dans la majorité des études, aucune différence n'est faite entre les endométrioses superficielles et les endométrioses profondes, ce qui ne permet pas de conclure précisément.

D'autres techniques de procréation médicalement assistée (PMA) existent afin d'améliorer la fertilité : les inséminations et la FIV.

L'insémination artificielle consiste à placer du sperme dans l'utérus sans rapport sexuel. Ce dernier sera dilué dans du liquide physiologique, avant d'être mélangé à un cryoprotecteur et fragmenté en dose qui sera congelée, chaque dose s'appelle une paillette. Chaque paillette sera décongelée avant d'être inséminé dans l'utérus afin d'obtenir une fécondation(54).

La Fécondation in vitro (FIV) quant à elle consiste en une fécondation entre un ovocyte et un spermatozoïde en laboratoire, suite à une ponction d'ovocytes. Les taux de réussite de la FIV sont supérieurs aux autres méthodes de procréation médicalement assistée tel que l'insémination artificielle par exemple(55).

La stimulation ovarienne précédant une FIV ou une insémination consiste en un traitement hormonal sur une durée de 15 à 25 jours précédant l'ovulation de chaque cycle, ce qui permet de faire maturer plusieurs ovocytes par cycle (contre un ovocyte dans un cycle lambda sans stimulation).

- Les autres symptômes :

Les autres symptômes ne sont pas spécifiques de l'endométriose et peuvent être provoqués par différentes autres pathologies.

Il peut s'agir notamment de saignements, en fonction des organes atteints, au niveau de l'utérus par exemple, une hématurie en cas de lésions vésicales ou une rectorragie si les lésions sont situées au niveau de la cloison recto vaginale.

On peut également retrouver des douleurs ovulatoires ou des signes liés à l'ovulation, qui reviennent de manière cyclique.

Plus rarement des douleurs au niveau des épaules ou du thorax doivent faire penser à des lésions endométriosiques qui se seraient localisées au niveau du diaphragme ou du poumon.

La chronicité de ces douleurs ainsi que leur caractère invalidant peuvent aussi avoir une incidence sur le moral de la patiente, on peut retrouver une fatigue chronique(56), de l'irritabilité, ou encore un état dépressif(57).

ii) Examens :

Le diagnostic de l'endométriose est complexe car les symptômes peuvent être variés, non caractéristiques ou encore la pathologie peut être asymptomatique. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire de la patiente, ses antécédents obstétricaux, personnels ou familiaux, ou les symptômes évoqués. Ensuite suivront l'examen clinique, l'imagerie

médicale comme l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou enfin via la coelioscopie qui permettra d'effectuer des prélèvements pour les analyses histologiques.(58)

L'interrogatoire permet de mettre en évidence les éventuels facteurs de risques de la maladie chez la patiente(59). Parmi ces facteurs de risques, on retrouve notamment l'âge précoce des premières règles, des cycles courts ou encore un cas familial proche avéré d'endométriose(60). Une malformation du col de l'utérus apparaît également comme un facteur de risque, en empêchant les menstruations de s'éliminer normalement. L'environnement pourrait aussi expliquer la survenue de la maladie par la présence de certaines substances telles que la dioxine(25).

Au niveau des analyses sanguines, on retrouverait chez les patientes atteintes d'endométriose la présence d'un facteur tumoral : le CA-125(61). Sa présence ne permet pas de confirmer le diagnostic de la maladie. Il représente un argument supplémentaire pour évoquer la maladie lorsque son taux est élevé, cependant il n'est pas utilisé en pratique car peu spécifique de la maladie(22) (62).

Le premier examen clinique de l'endométriose va permettre de mettre en évidence d'éventuelles lésions superficielles, notamment au niveau de la vulve, du cul de sac vaginal postérieur ou de l'ombilic. Cet examen sera complété par un toucher vaginal et généralement d'un toucher rectal afin de rechercher une sensibilité ou une zone gâchette ou pour rechercher une anomalie au niveau de la motricité des organes.

Il sera prescrit également en première intention une échographie pelvienne. Cet examen est peu coûteux et facile à mettre en œuvre et présente les avantages d'être indolore et de ne pas émettre de radiation car il utilise des ultra-sons. Cet examen est cependant dépendant du soignant qui l'effectue, les échographes peuvent ne pas voir les lésions, par manque de formations ou d'habitudes. Le plus souvent effectué par voie vaginale, il va permettre de confirmer ou non la présence de lésions nodulaires, d'une adénomyose, d'une éventuelle malformation génitale qui pourrait être la cause des saignements rétrogrades, ou d'une hydronéphrose asymptomatique conséquence d'une endométriose atteignant l'uretère(63).

Il est possible, suivant les résultats des examens précédents de première intention, de réaliser une IRM (imagerie à résonance magnétique) dans un second temps. Cet examen plus coûteux est néanmoins plus performant que l'échographie. Il présente l'avantage de ne pas exposer la patiente à des radiations ionisantes. Il nécessite un champ magnétique puissant associé à des ondes radioélectriques. L'IRM sera notamment utilisé avant la chirurgie, afin de localiser précisément les lésions.

Si on constate la présence d'une infertilité, on pourra réaliser une hystérosalpingographie qui permettra de voir la forme de l'utérus et la perméabilité des trompes. Le scanner quant à lui, ne présente pas d'intérêt s'il n'y a pas de lésion au niveau digestif.

Enfin, on peut effectuer une coélio-scopie, qui reste l'examen de référence afin d'avoir une certitude sur le diagnostic. Cet acte chirurgical est réalisé sous anesthésie générale et est invasif. Il est effectué en ambulatoire la plupart du temps, mais peut nécessiter une hospitalisation de 24 à 48h dans certains cas. Avec la coélio-scopie, on pourra affirmer le diagnostic en examinant l'intégralité de la cavité abdominale, ce qui amènera à établir le score de gravité de la maladie, et permettra en même temps d'effectuer des prélèvements pour l'examen histologique des tissus. La coélio-scopie est réalisée en seconde intention dans certains cas, quand la présence de lésions pathologique est suspectée ou ont été mises en évidence avec les examens cités précédemment.

iii) Scores :

Pour estimer la gravité de la maladie, on fera appel à divers scores, notamment le score EFI (Endometriosis Fertility Index). Ce score est composé de 3 sous-scores afin de déterminer le stade de sévérité de la maladie : le score AFS (American Fertility Society), AFSE (American fertility Society Endometriosis) et LFS (Least Function Score). (64)

Le score EFI est à ce jour le seul ayant eu une validation pour estimer le degré de fertilité à la suite de la chirurgie. Il est évalué chez les patientes déjà opérées et repose sur différents critères comme l'âge, la présence ou non de grossesses antérieures ou la durée d'infertilité. En pratique, c'est la somme des critères liées à l'anamnèse et ceux liés à l'évaluation qui a été faite lors de la coélio-scopie. Les critères qui rentrent en compte dans l'évaluation de l'anamnèse sont l'âge de la patiente (en fonction de si elle a moins de 35 ans, entre 35 et 39 ans, ou plus de 40 ans), la durée de l'infertilité constatée (si elle est inférieure ou supérieure à 3 ans), et le nombre de grossesses spontanées précédentes.

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="text"/>	<input type="text"/>
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.		Lowest Score	Left + Right = LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

Figure 7 : Tableau permettant d'obtenir le score EFI(65)

Le score de l'American fertility Society (AFS) permet d'établir le score ASRM (American Society for Reproductive Medicine). Il concerne les patientes qui ont une endométriose et qui présente une infertilité, afin de les rediriger soit vers la fécondation spontanée, soit vers la procréation médicalement assistée (PMA) lorsqu'elles souhaitent concevoir un enfant. Ce score fait l'état des lieux des lésions péritonéales, tubaires et ovariennes en fonction de leur étendue et s'il y a une oblitération ou pas du Douglas. Avec ce score, on obtient la sévérité de l'endométriose selon des stades allant de I à IV, avec en I l'endométriose minime et en IV, l'endométriose sévère. En revanche, ce score ne précise pas s'il s'agit d'une évaluation pré ou post opératoire.

Le score AFSE comporte les mêmes résultats que le score AFS mais il intègre également des lésions qui seront considérées comme de moins bon pronostic quand la patiente souhaite entamer une grossesse de manière spontanée. Il ne prend pas en compte les lésions profondes situées au niveau sous péritonéal, ou l'oblitération partielle ou totale du Douglas.

Le score LFS ou Least Function Score, est réalisé en fin d'opération lorsque la cœlioscopie est considérée comme réussie. Il permet l'évaluation des différents organes après la chirurgie de 0 à 4 (les trompes, les ovaires et les pavillons), 0 étant une atteinte sévère et le 4 une fonction normale. Les valeurs les plus basses sont additionnées du côté droit et du côté gauche afin d'obtenir le score final.

Tableau I		
Classification de l'American Fertility Society, révisée en 1985.		
PERITOINE		
Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6
OVAIRES		
Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
ADHERENCES ANNEXIELLES		
Ovaire droit	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	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 droit	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
OBLITERATION DU DOUGLAS		
Partielle	4	
Totale	40	
Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	
Stade II	endométriose modérée	
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 40

* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16.

Figure 8 : Tableau permettant d'obtenir le score AFS(66)

c) Les traitements :

i) Médicamenteux non spécifiques :

(1)Antalgiques :

Les antalgiques sont largement utilisés en première intention pour calmer les douleurs de l'endométriose. Or, bien souvent les antalgiques de palier 1 type paracétamol ne suffisent pas. En second recours, on peut utiliser des antalgiques de palier 2 (type tramadol) voir de palier 3 (morphiniques) lorsque la douleur est vraiment trop invalidante.

Lors d'une étude concernant 125 femmes souffrant d'une dysménorrhée primaire, il a été mis en évidence une bonne efficacité d'une association entre un analgésique et un antispasmodique(67) versus placebo. Cette conclusion est arrivée aux termes de 4 cycles avec 4 traitements différents afin de mettre en évidence les différences entre chaque thérapie. Le premier cycle a été évalué sans traitement, le deuxième avec une association entre la lysine clonixinate (anti inflammatoire non stéroïdien) et le propinox (anti spasmodique), le troisième avec le paracétamol associé à la hyoscine N-butylbromide (anti cholinergique utilisé dans les douleurs spastiques) et le quatrième avec un placebo. L'association entre la lysine et le propinox est celle qui diminue le plus significativement la douleur des règles des patientes, sans pour autant modifier la durée ou l'intensité des menstruations.

Les antalgiques de palier 1 sont très souvent insuffisants, et les paliers 2 et 3 entraînent de nombreux effets indésirables (nausées, vomissements, constipation, somnolence principalement) ainsi qu'une dépendance pour des faibles résultats.

(2)Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) :

Pour soulager les douleurs des dysménorrhées causées par l'endométriose, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un intérêt prouvé et sont utilisés en première intention(68). Les plus couramment utilisés sont l'Advil® (ibuprofène), l'Antadys® (flurbiprofène) ou le Ponstyl® (acide méfénamique).

L'origine de ces douleurs pelviennes serait un taux élevé de prostaglandines qui entrainerait une réaction inflammatoire avec contraction de l'utérus puis apparition des règles. Dans l'endométriose, la prostaglandine PGE-2 serait présente en excès, les anti-inflammatoires sont donc adaptés du fait de leur action sur la production de cette hormone.

Néanmoins, afin de les prendre de la manière la plus efficace possible, il serait bénéfique de prendre l'AINS avant la production de la PGE-2 et non pas une fois que la douleur est installée. Ce qui revient à prendre l'AINS au moins 24 heures avant d'avoir mal, et de reprendre un comprimé toutes les 6 heures afin de ne pas laisser le taux de prostaglandines augmenter(69).

Dans une étude réalisée sur 20 femmes souffrant d'endométriose, ayant des douleurs menstruelles modérées à sévères, il a été mis en comparaison le naproxène sodique (Apranax®) versus placebo(70). Selon cette étude, dans 83 % des cas, la douleur s'est partiellement ou complètement atténuée avec le naproxène, contre seulement 41 % avec le placebo. De plus, lorsque le naproxène a été pris, seules 5 % des patientes ont eu recours à un autre antalgique pour calmer leurs douleurs, contre 36 % pour celles ayant reçu le placebo. En outre, aucun effet indésirable significatif n'a été observé, le naproxène est donc selon cette étude une bonne alternative dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose. Cependant, la prise au long cours des anti inflammatoires est déconseillée du fait des effets secondaires rénaux et gastriques notamment(71).

(3)Autres

- Anti déprimeurs :

Les femmes souffrant d'endométriose auraient un risque plus élevé d'avoir des troubles anxieux (39 % chez les moins de 40 ans), des épisodes dépressifs ou de développer une dépression majeure (69 % chez les plus de 40 ans)(72).

Dans une étude de 100 femmes, divisées en 2 groupes : celles ayant des douleurs pelviennes chronique, et celle qui n'en ont pas, le taux de dépression était de 86 % chez les premières et 38 % chez les secondes(73). Il n'est donc pas rare de retrouver des traitements anti déprimeurs chez les femmes souffrant d'endométriose.

- Ostéopathie :

Cette discipline pourrait avoir des effets bénéfiques sur les douleurs. Une séance pourrait être bénéfique avant ou après les menstruations, l'hypothèse étant que relancer la circulation lymphatique et sanguine notamment pourraient atténuer les douleurs(74). Dans une étude de 2015, il a été étudié l'effet physique et mental d'une thérapie avec un ostéopathe, chez 20 patientes avec une endométriose ayant une atteinte colorectale(75). Sur les 20 femmes, 35 % ont subi une intervention chirurgicale avant le protocole, et 70 % sont sous traitement médicamenteux. Après 24 jours, on note une amélioration des résultats chez les 15 femmes

ayant fini le protocole tant physique ($p=0,03$) que mental ($p=0,0009$), d'où l'intérêt bénéfique que pourrait avoir l'ostéopathie sur la pathologie.

- **Phytothérapie :**

Certaines plantes peuvent aider à soulager certains symptômes de l'endométriose. L'artichaut et le curcuma par exemple, vont avoir un rôle au niveau hépatique pour drainer et détoxifier pour favoriser l'excès d'estrogène, souvent présente lors de la maladie.

Contre les dysménorrhées, l'achillée millefeuille, anti spasmodique des voies urinaires et génitales et le gingembre, qui va stimuler la production de β -endorphines, pourront être utilisés afin de diminuer les crampes liées aux règles.

Enfin, au niveau du système hormonal, le Gattilier va stimuler la production de testostérone ou encore l'Alchémille qui aura quant à elle un effet progestérone like, seront utilisés pour pallier aux éventuels effets indésirables, causés par les traitement hormonaux, et retrouvés également dans la ménopause (sécheresse vaginale, bouffées de chaleurs...)(76). Dans un article paru en 2001 résumant les résultats de différentes études concernant les traitements à base de vitamine ou de plantes, versus placebo ou traitement conventionnel contre les dysménorrhées, il apparaît en conclusion que la phytothérapie est insuffisante pour calmer les douleurs(77).

ii) Médicamenteux spécifiques :

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif médical de l'endométriose. Les traitements non spécifiques (antalgiques, anti spasmodique) permettent de traiter les symptômes. Les traitements hormonaux ont pour but de mettre au repos les lésions sensibles aux hormones type estrogène et progestérone (cf. physiopathologie) afin de limiter leur propagation et de faciliter la chirurgie d'exérèse des lésions si nécessaire.

(1) Progestatifs et Œstro-progestatifs :

Ces deux hormones féminines, seules ou en association, vont modifier la sécrétion naturelle et créer un cycle « chimique » pour ainsi bloquer ou diminuer les règles, ce qui permettra de diminuer les douleurs liées à celles-ci.

- **Les progestatifs :**

Leurs effets sont comparables à ceux de l'hormone naturelle : la progestérone et leur première utilisation dans l'endométriose remonte à 1958.

Il existe 5 spécialités ayant obtenus l'agrément dans l'endométriose : dépo-prodasone®, Lutéran®, Colprone®, Duphaston® et Visanne®(22). En France, on utilise également Androcur® (acétate de cyprotérone) ou Lutényl® (acétate de nomégestrol) qui sont indiqués dans les recommandations de l'HAS 2018 mais ils n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette pathologie, tout comme les dispositifs intra-utérins au levonorgestrel, qui ont quant à eux uniquement l'AMM en tant que contraception et les ménorragies(78).

Spécialité	Molécule	Posologie
LUTERAN 5mg	Acétate de chlormadinone	2 comprimés/ jour en continu
DEPO PRODASONE 250mg/5mL	Acétate de medroxyprogesterone	1 injection/mois
DUPHASTON 10mg	dihydroprogesterone	3 comprimés/ jour en continu ou du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour du cycle
COLPRONE 5mg	medrogestone	1 à 3 comprimés/jour en continu ou du 5 ^{ème} au 25 ^{ème} jour du cycle
DIENOGEST 2,5mg		1 comprimé par jour

Tableau 2 : Posologie des progestatifs ayant l'AMM dans l'endométriose

La voie orale reste la voie la plus utilisée de par sa facilité de mise en place.

Leur mécanisme d'action repose sur leur activité anti-oestrogénique, qui va supprimer le pic ovulatoire, et ainsi diminuer les taux d'estrogène et bloquer la production de progestérone(79). Ils entraînent une aménorrhée qui va s'installer plus ou moins rapidement car l'endomètre devient atrophique, les estrogènes étant responsables du développement endométrial, et les douleurs type dysménorrhées étant liées à l'ovulation ou aux menstruations. L'utilisation des progestatifs diminue les douleurs chez les patientes atteintes d'endométriose. Les progestatifs, utilisés en continu le plus souvent, sont considérés comme le traitement de deuxième intention(71) du fait de leur faible coût et leur bonne tolérance(80).

Ils ne sont pas sans effets indésirables, on recense notamment le plus fréquemment des migraines, nausées ou vomissements, un changement de l'humeur voire une dépression, une prise de poids, ou une augmentation de l'appétit(79). De plus, Depo-prodasone® étant

une injection intra musculaire profonde, on peut noter une éventuelle réaction au site d'injection. Ce dernier est également responsable d'une diminution de la minéralisation osseuse, qui entraîne une surveillance tout au long du traitement(81).

- Le dispositif intra utérin au lévonorgestrel : Mirena®

Il n'a pas l'AMM dans l'endométriose, mais dans un but contraceptif ou dans les ménorragies. Il constitue, avec la contraception oestro-progestative, le traitement de première intention de l'endométriose(71). Il va permettre de diminuer voire supprimer les règles en rendant l'endomètre atrophique(22), il permet de jouer un rôle dans la diminution des dysménorrhées et les douleurs pelviennes dans 60 à 90 % des cas selon les études (68). Selon l'ESHRE, il serait une option pour soulager les symptômes dans l'endométriose douloureuse(80). Il est composé d'un réservoir médicamenteux en plastique délivrant 20µg de lévonorgestrel durant 5 années. Parmi les effets indésirables les plus rapportés, on retrouve une modification de l'humeur, des céphalées, de l'acné, une prise de poids, ou encore des douleurs abdominales.

Dans une étude réalisée chez 11 patientes ayant une endométriose recto-vaginale, 100 % des patientes avaient des douleurs avant traitement(82). Au bout d'un an de traitement, 100 % déclarent ne plus avoir de douleur, et 5 femmes sur 11 n'ont plus de dyspareunies, contre 6 sur 11 avec des dyspareunies faibles(78).

Dans une autre étude réalisée sur 82 femmes traitée pour une endométriose, il a été démontré que le dispositif intra utérin au lévonorgestrel entraînait une amélioration des douleurs similaire aux traitements par analogues de la GnRH.(83) En effet, pour ces deux classes thérapeutiques, on note une diminution des douleurs chez les femmes ayant une endométriose de stade 1 et 2 ($p < 0,002$). Bien qu'aucune différence significative entre les deux traitements n'aient été mise en évidence ($p > 0,999$), les avantages avancés pour le dispositif intra utérin sont l'absence d'hypoestrogénie et le fait qu'il peut rester en place 5 ans.

- Associations oestro-progestatives :

Les associations oestro-progestatives ont été utilisées en première intention dans l'endométriose dès 1959(22). Les effets de la pilule sont connus depuis longtemps : inhibition de l'ovulation, diminution des dysménorrhées, diminution de la production d'estrogènes et diminution de l'abondance des règles. Dans l'endométriose, l'effet le plus recherché est la diminution des dysménorrhées. Aucune pilule n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'endométriose, cependant, toutes peuvent être utilisées.

Elles peuvent être utilisées de manière classique (3 semaines de prise, suivies d'une semaine d'arrêt), soit en continue, afin de bloquer la chute hormonale entraînant les

hémorragies de privation, réduisant ainsi les dysménorrhées. Cependant, certaines femmes continuent d'avoir des douleurs même avec ce type d'administration(84).

Les effets indésirables les plus connus sont la prise de poids, les œdèmes, les douleurs mammaires ou une modification de l'humeur.

(2) Analogue GnRH :

Les analogues de la GnRH vont agir en stimulant dans un premier temps la sécrétion de FSH et de LH (effet flare up), ce qui entraîne dans un second temps un blocage de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines, ce qui aura pour conséquence un arrêt du fonctionnement des ovaires et une hypoestrogénie(22). Cette famille pharmacologique est donc responsable d'une ménopause artificielle, et l'arrêt du système ovarien entraîne une diminution marquée des douleurs de l'endométriose.

C'est en 1986 que la première publication concernant l'utilisation des analogues de la GnRH dans l'endométriose a eu lieu(85), dans laquelle est exposée les bénéfices thérapeutiques du blocage de la sécrétion pulsatile de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Dans cet article est évoqué une étude portée sur 10 patientes, pour lesquelles après six mois de traitement les douleurs sont diminuées dès quelques semaines de traitement et les lésions d'endométrioses ont régressées, et six mois après la fin du traitement les bénéfices étaient toujours présents.

D'autres effets sont également rapportés comme un blocage de la prolifération des cellules endométriosiques(86), une augmentation de l'apoptose des mêmes cellules(87) ou une diminution de l'inflammation dans le liquide péritonéal de par l'inhibition de certains facteurs la provoquant(88).

Il existe 5 molécules disponibles pour le traitement de l'endométriose : la triptoréline (Décapeptyl®), la triptoréline acétate (Gonapeptyl®), la leuproréline (Enantone®), la nafaréline (Synarel®) et la goséline (Zoladex®). A noter que le Zoladex est utilisé hors AMM dans cette pathologie. La différence se trouve au niveau de la voie d'administration, seule la nafaréline est moins prescrite en pratique, car utilisée par voie nasale, elle possède une moins bonne biodisponibilité.

La voie sous cutanée nécessite une administration tous les 28 jours (sauf pour la forme LP du decapeptyl), la forme ayant la durée d'action la plus longue étant la voie intra musculaire, avec une durée allant de 3 à 6 mois.

Spécialité	Molécule	Voie d'administration	Dosage
DECAPEPTYL®	Triptoréline	Intra-musculaire	3mg toutes les 4 semaines(89) 11,25mg tous les 3 mois(90)
GONAPEPTYL®	Triptoréline acétate	Sous cutanée Intra-musculaire	3,75mg toutes les 4 semaines(91)
SYNAREL®	Nafaréline	Voie nasale	200µg/dose, 2 fois par jour Max 800µg/24h(92)
ENANTONE®	Leuproréline	Sous cutanée Intra musculaire	3,75mg toutes les 4 semaines(93) 11,75mg tous les 3 mois(94)
ZOLADEX®	Goséréline	Sous cutanée	3,6mg toutes les 4 semaines 10,8mg tous les 3 mois

Tableau 3 : Analogues de la GnRH utilisés en France(22)

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 6 mois et doit être au minimum de 4 mois.

Dans une étude comparative au danazol(95), il a été montré que les deux stratégies thérapeutiques avaient une efficacité comparable, en administrant 200µg deux fois par jour de nafaréline contre 200mg de danazol trois fois par jour. Les deux thérapeutiques entraînent une diminution des douleurs, et suite au traitement, les douleurs reviennent mais tout en étant moindre.

Dans une étude Allemande, il a été analysé l'évolution du score AFS suite à traitement par Enantone, à raison d'une injection de 3,75mg toutes les 4 semaines durant 24 semaines(96). Sur les 104 femmes, 33 % ont une endométriose classée comme minime avec le score AFS, 22 % une endométriose légère, 28 % une endométriose modérée et 8 % une endométriose sévère.

A la fin de cette étude, 89 % des patientes ont observé une amélioration, contre 8% de dégradation de leur maladie et 3 % d'absence de changement. Le score AFS médian est passé de 12 avant la chirurgie, à 8 post chirurgie puis 2 après traitement par Enantone. Une amélioration des principaux symptômes de la maladie a été observée notamment une amélioration de la dysménorrhée dans 93 % des cas, des dyspareunies pour 62 %, et 70 % d'amélioration concernant les douleurs pelviennes.

Néanmoins, de nombreux effets indésirables sont rapportés. Dans l'étude allemande citée plus haut, 86 % des patientes ont signalé des bouffées de chaleur, des troubles du sommeil pour 62 %, de la transpiration chez 61 % des patientes, de maux de tête dans 41 % des cas et une dépression pour 20 %. D'autres symptômes à type de sécheresse vaginale ou fatigue ont également été rapportés(96).

Dans une autre étude, le taux de récurrences sur 130 patientes soumises à un traitement par analogue de la GnRH a été étudié(97). La récurrence de la maladie a été constatée chez 36,9 % des patientes ayant une endométriose minime, et chez 74,4 % chez les femmes avec une endométriose grave. L'efficacité de cette thérapeutique est donc avérée, mais ne permet pas de traiter de manière définitive les lésions d'endométriose.

Pour limiter ces effets indésirables, ces médicaments sont généralement prescrits en association avec des traitements hormonaux à faible dose, semblables à ceux donnés lors de la ménopause. Ces traitements auront pour objectifs de réduire les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale ou les maux de tête dans un traitement court, mais serviront également à lutter contre la déminéralisation osseuse de la patiente lors d'un traitement sur une durée plus importante.

Une réintroduction d'œstrogène à faible dose en association avec un progestatif ou un progestatif seul (add-back thérapie) va diminuer les effets secondaires, en évitant l'hyperplasie endométriale liée à la prise d'estrogènes, sans pour autant entraîner une diminution de l'effet bénéfique du traitement par analogue GnRH.

Dans une étude européenne, des patchs d'estradiol à 25µg associés à de la médroxyprogestérone à 5 mg en continu permettent d'empêcher la perte de densité osseuse sans affecter l'activité du Zoladex®(98).(99)

(3) Danazol :

Le danazol est un stéroïde synthétique, le 17alpha-ethinyltestotérone. Il possède une affinité particulière pour les récepteurs aux androgènes, et entraîne une hypoestrogénie en diminuant la stimulation ovarienne ou en interagissant avec les enzymes participant à la formation de l'estrogène. Il participe à la formation d'un milieu hyperandrogénique par interaction avec les protéines liées aux stéroïdes(22).

Il est utilisé dans le traitement de l'endométriose depuis une quarantaine d'années, mais est à ce jour de moins en moins utilisé du fait de ses effets indésirables androgéniques très importants (développement anormal des poils, chute de cheveux, acné, transpiration notamment).

Dans une étude réalisée sur 59 femmes ayant une adénomyose, dont 8 présentant une hyperplasie endométriale, il a été observé l'évolution de la pathologie après la mise en place d'un dispositif intra-utérin contenant du danazol, entre 1993 et 2000(100). Au cours du traitement, les dysménorrhées sont diminuées et les taux sériques du marqueur CA-125 sont abaissés. De plus, les signes d'hyperplasie endométriale ont disparu après traitement.

Dans une autre étude cherchant à mettre en évidence l'efficacité du danazol à faible dose, 28 femmes ayant une endométriose modérée à sévère ont été séparées en 2 groupes. Ceux-ci ont préalablement eu recours à la chirurgie puis à un traitement par analogue GnRH. Puis 14 d'entre elles ont reçu 100mg/jour de danazol, et 14 autres pas de traitement. À la fin des 12 semaines de l'étude, les douleurs pelviennes se sont arrêtées dans le groupe traité par danazol. De plus, aucune différence n'a été observée au niveau de la concentration en estrogènes ou en termes d'effets indésirable(101).

En France, il est commercialisé sous le nom de Danatrol® 200mg, à la posologie de 2 à 4 gélules par jour réparties en 2 à 3 prises. Le traitement doit être de 3 à 6 mois(102). Parmi les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés, on note une prise de poids, une humeur dépressive, hirsutisme ou céphalées. Des effets androgéniques tels qu'un développement anormal des poils, une chute des cheveux ou une augmentation de la taille du clitoris peuvent survenir et peuvent être irréversibles(103).

De par la présence de ces effets indésirables, le danazol n'est plus considéré comme un traitement de deuxième intention dans l'endométriose douloureuse. Bien que ses effets positifs soient toujours présents, le service médical rendu de ce médicament est faible, et il lui est préféré les analogues de la GnRH dans de nombreux cas(104).

iii) Chirurgie :

La chirurgie a pour but l'exérèse des lésions d'endométrioses les plus étendues ou celles qui suscitent des douleurs permanentes si échec des traitements médicaux ou une infertilité chez la patiente. On distingue le traitement conservateur, qui consiste à enlever les lésions en préservant les organes reproducteurs, et le traitement radical, qui ne permettra pas une fertilité future(22). La chirurgie est majoritairement réalisée par voie coelioscopique ou robot-assistée qui est peu invasive, la chirurgie par voie ouverte étant réservée à certains cas particuliers.

La coelioscopie peut être réalisée dans un but diagnostique et/ou curatif. Lors du diagnostic, elle permettra de repérer la localisation précise des lésions, d'effectuer des prélèvements histologiques et d'enlever les lésions.

Une étude menée chez 63 femmes atteintes d'endométriose minime, modérée et sévère consistait à observer l'évolution de la douleur chez les femmes opérées 3 et 6 mois après l'opération(105). Celles ayant eu une ablation des dépôts endométriosiques et du nerf utérin observent dans 62,5 % des cas une nette amélioration de la douleur contre 22,6 % dans l'autre groupe.

Par ailleurs, en comparant le traitement chirurgical au laser avec les autres traitements disponibles et le placebo, l'exérèse chirurgicale des lésions ainsi que du nerf utérin semble être un traitement apportant un bénéfice dans le traitement des douleurs pelviennes de l'endométriose(106).

La coelioscopie reste l'examen de référence dans le diagnostic de la pathologie, car elle permet d'examiner avec précision les lésions et d'avoir un diagnostic histologique. Il ne doit pas être systématique dans la prise en charge de la maladie.

La chirurgie radicale est quant à elle réalisée en dernier recours, après échec des différents traitements médicamenteux ou des chirurgies conservatrices précédentes. Elle peut être réalisée par coelioscopie ou par voie vaginale selon la localisation des lésions(22).

Dans une étude réalisée en France au cours de l'année 2015, sur 1 135 patientes traitées pour une endométriose profonde, une hystérectomie a été réalisée dans 14,7 % des cas(107).

L'hystérectomie peut être accompagnée d'une ablation ovarienne ou non. La conservation des ovaires augmente le risque de récives. Dans une étude concernant 38 patientes, 26 ont eu recours à une hystérectomie extra fasciale contre 12 qui ont eu recours à une résection totale de l'utérus et de ses annexes(108). Dans le premier groupe, le taux de

récidive est de 31 % contre 0 % dans l'autre cas. Le traitement définitif devrait donc entraîner une hystérectomie totale avec une ablation des ovaires et de toutes les lésions endométriosiques afin de limiter le risque de récurrences.

2) État des lieux des connaissances des pharmaciens :

a) Matériels et méthodes :

L'idée de ce questionnaire fait suite à un constat : lors d'une question posée par une patiente atteinte d'endométriose sur un de ses traitements, les réponses apportées restaient approximatives.

Afin d'évaluer au mieux les connaissances des pharmaciens sur le sujet, un questionnaire a été élaboré en essayant de cibler les situations pouvant être vécues au comptoir. Les sujets abordés et choisis sont la maladie et le diagnostic, les symptômes puis les traitements.

Dans la partie consacrée à la maladie et au diagnostic, nous avons ciblé les généralités de la maladie, notamment sa définition ou ses principales localisations.

Suite à cela, dans une partie dédiée aux symptômes, nous avons cherché à mettre en évidence les symptômes les plus évocateurs selon les pharmaciens d'officine, et si ces derniers étaient en mesure de les reconnaître si une patiente se présentait au comptoir de la pharmacie en décrivant ces symptômes. Dans une question relative à l'infertilité, l'objectif était de savoir si les pharmaciens mettaient ce symptôme en tête de liste de la maladie.

Ensuite, une dernière partie plus développée sur les médicaments, le domaine de connaissances des pharmaciens, qui sont les professionnels de santé vers qui les patientes vont se tourner en premier lorsqu'elles auront une question sur un traitement médicamenteux. Dans cette partie, l'objectif des traitements ainsi que les différentes classes pharmacologiques disponibles ont été mis en évidence, avec des sous parties plus précises sur chacune d'entre elles afin de cibler quelques éléments importants selon chacune des classes, que ce soit la durée du traitement, les effets indésirables ou les différentes voies d'administration.

Les résultats ont été analysés via des tests statistiques tels que le Chi-2 ou le test de Fisher.

Le questionnaire a été transmis par mail dans plusieurs pharmacies de différentes régions, Occitanie et Nouvelle-Aquitaine principalement, ainsi qu'aux étudiants en 6^{ème} année de pharmacie de la Faculté de Limoges.

b) Public visé :

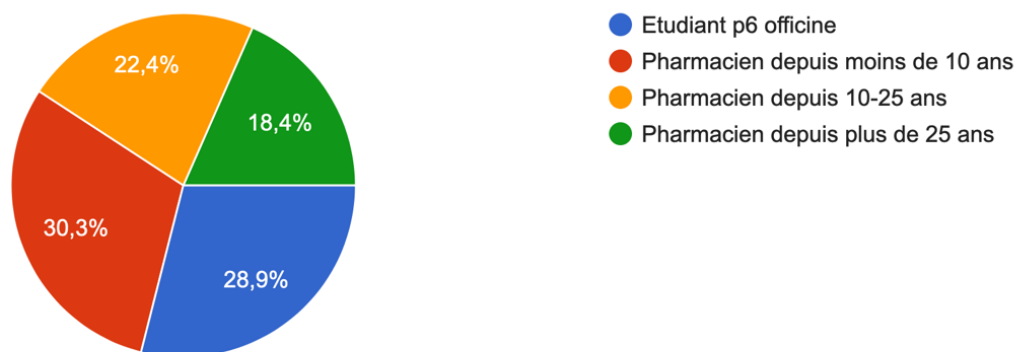
Concernant la population ciblée, nous avons inclus les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie, et les pharmaciens déjà diplômés. Cette catégorie a été divisée en trois sous parties, ceux dont le diplôme date de moins de 10 ans, ceux diplômés depuis plus de 25 ans, et ceux se situant dans la fourchette 10 ans-25 ans. Le but étant de voir si l'année du diplôme avait une influence, et si les étudiants ou jeunes pharmaciens étaient mieux formés à cette pathologie dont la médiatisation est récente. Ou à contrario si, les pharmaciens plus âgés avaient des connaissances plus poussées du fait de l'expérience et des différents cas potentiellement rencontrés au comptoir lors de leur carrière.

Parmi les interrogations aussi, si le fait d'avoir des patientes concernées ou non par cette maladie influencerait sur le taux de réponses ou si cela n'avait aucune corrélation.

c) Résultats :

Parmi les 76 répondants sur environ 200 pharmacies sollicitées, on a pu observer une répartition à peu près homogène des quatre groupes constitués au préalable, dont 22 étudiants en 6^{ème} année de pharmacie, 23 pharmaciens depuis moins de 10 ans, 17 ayant obtenus leur diplôme entre 10 et 25 ans et 14 pharmaciens diplômés depuis plus de 25 ans.

Vous exercez en tant que :



Parmi ces 76 pharmaciens, on retrouve 78,9 % de femmes et 21,1 % d'hommes. De plus, 44,7 % des répondants ont déclarés ne pas avoir de patientes atteintes d'endométriose dans leur patientèle.

i) Maladie/diagnostic :

Concernant les différentes localisations possibles, 68,4 % ont répondu que tous les organes peuvent être atteints, les 31,6 % restant répondent que seuls les organes génitaux peuvent être touchés ($p = 0,439$).

À la question « une opération chirurgicale peut permettre de traiter les lésions de manière radicale », seuls 35,5 % répondent vrai ($p = 0,488$).

Pour le diagnostic dans l'ensemble des catégories, 22,4 % répondent que l'interrogatoire et l'examen clinique de la patiente suffisent afin de poser le diagnostic ($p=0,513$) et 38,2 % déclarent qu'une coéloscopie est systématiquement réalisée pour poser le diagnostic ($p=0,252$).

Sur la question concernant l'opération chirurgicale, on note que 72,7 % des étudiants en 6^{ème} année, 69,6 % des pharmaciens depuis moins de 10 ans et 58,8 % de ceux qui sont pharmaciens depuis 10-25 ans répondent que l'opération ne peut pas traiter de manière définitive. Sur cette même question, les pharmaciens diplômés depuis plus de 25 ans répondent à seulement 50 % la même réponse.

Par ailleurs, 50 % des pharmaciens depuis plus de 25 ans, et 52,9 % des diplômés depuis 10-25 ans pensent qu'une coéloscopie est systématiquement réalisée pour établir le diagnostic.

ii) Symptômes :

Quels sont les symptômes les plus évocateurs de l'endométriose selon vous ?

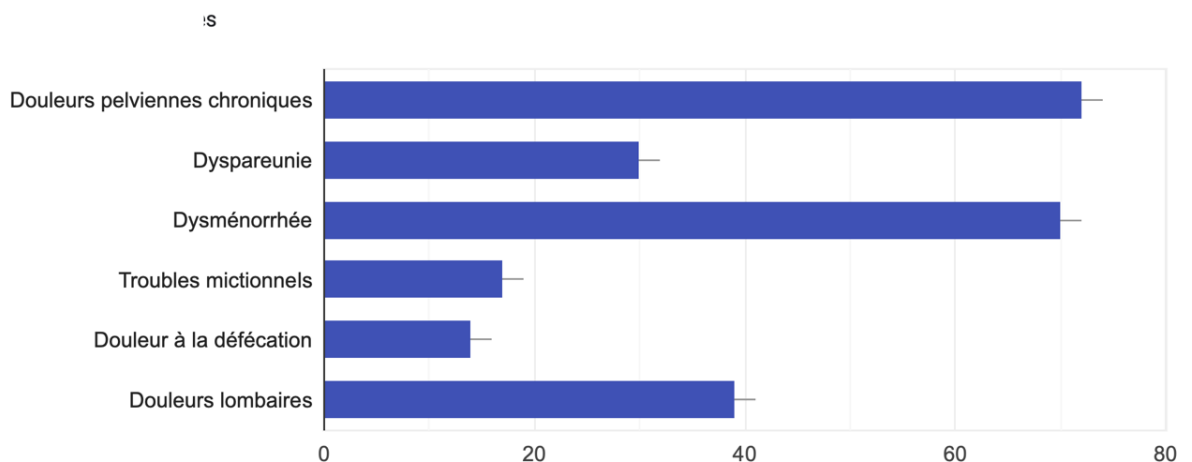


Figure 9 : Symptômes les plus évocateurs de l'endométriose selon les répondants

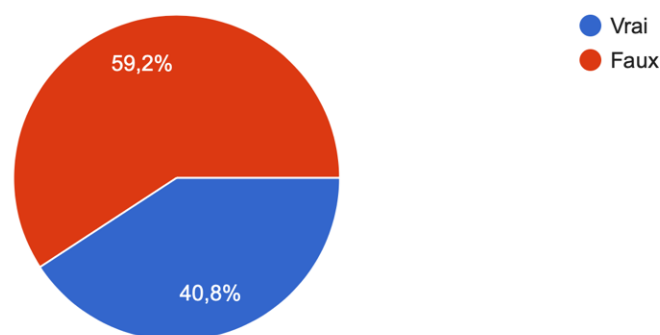
Parmi les différents symptômes proposés dans le questionnaire, tous sont des symptômes de l'endométriose. Seules les douleurs pelviennes chroniques (72 réponses) et les dysménorrhées (70 réponses) ont été majoritairement associées à l'endométriose. Les douleurs à la défécation (14 réponses) et les troubles mictionnels (17 réponses), bien que symptômes d'une endométriose profonde, sont moins déclarés. Les dyspareunies (30 réponses) ainsi que les douleurs lombaires (39 réponses) sont bien déclarées à l'endométriose bien que les douleurs lombaires ne soient pas spécifiques de la maladie.

A la question concernant le traitement des douleurs, 3 pharmaciens ont répondu que ces dernières pouvaient être soulagées par n'importe quel type et palier d'antalgiques (11,8 % de pharmaciens entre 10-25 ans, et 7,1 % chez les pharmaciens depuis plus de 25 ans). Dans les deux autres populations, 100 % des répondants ont répondu faux à cette même question ($p=0,111$).

Concernant la dysménorrhée, le fait qu'elle soit dite « sévère » est un symptôme annonciateur de l'endométriose pour 77,6 % des pharmaciens ($p= 0,070$).

Seuls 100 % des étudiants en pharmacie ont la bonne réponse et répondent « faux » à la question « l'infertilité est présente chez toutes les patientes ». Dans les 3 autres groupes, 8,7 % des pharmaciens depuis moins de 10ans, 5,9 % de ceux diplômés depuis 10-25 ans ainsi que 14,3 % des pharmaciens diplômés depuis plus de 25 ans répondent « vrai » ($p=0,314$).

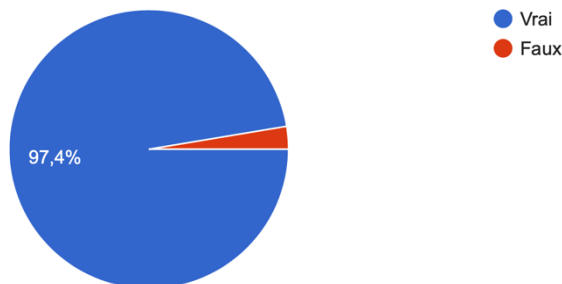
La maladie se manifeste toujours par des symptômes douloureux ?



Concernant les douleurs, la majorité des répondants (59,2 %) savent que la maladie peut être asymptomatique. Parmi les 40,8 % qui répondent que l'endométriose est forcément douloureuse, 85,7 % sont des pharmaciens depuis plus de 25 ans, 47,1 % des pharmaciens depuis 10-25 ans et 39,1 % des pharmaciens depuis moins de 10 ans, contre seulement 9,1 % des étudiants en pharmacie ($p= 4,58 \times 10^{-5}$).

iii) Concernant les traitements :

Les traitements ont pour but de mettre au repos les lésions (traitements hormonaux), de corriger les symptômes ou d'enlever les lésions (chirurgie)



L'objectif des traitements de l'endométriose semblent connus pour la grande majorité des répondants (97,4 %). Parmi les classes médicamenteuses utilisées, les progestatifs, les oestro progestatifs et les analogues de la GnRH sont ceux qui sont le plus cités (respectivement ...).

En outre, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la GnRH par voie orale ne sont pas utilisés dans le cadre de l'endométriose car ils n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette pathologie, mais sont néanmoins sélectionnés par 15,8 % et 28,9 % des répondants.

Les classes thérapeutiques suivantes sont utilisées actuellement pour la mise aux repos des lésions :

76 réponses

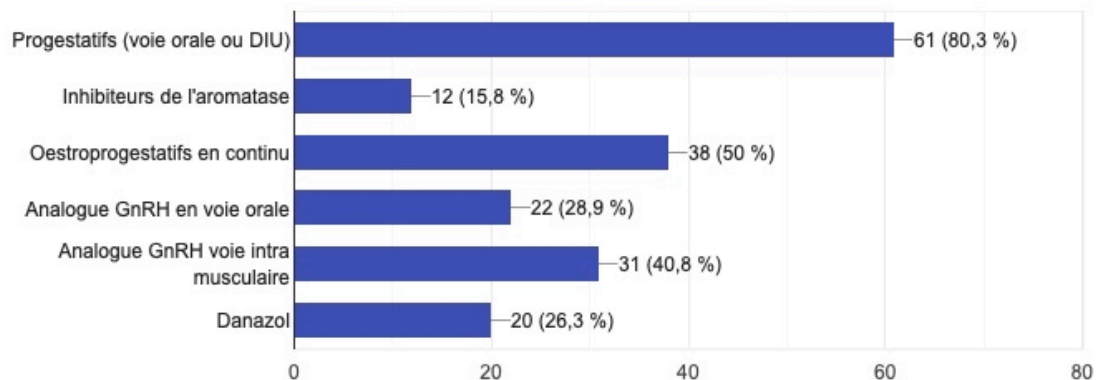


Figure 10 : Classes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose selon les déclarants

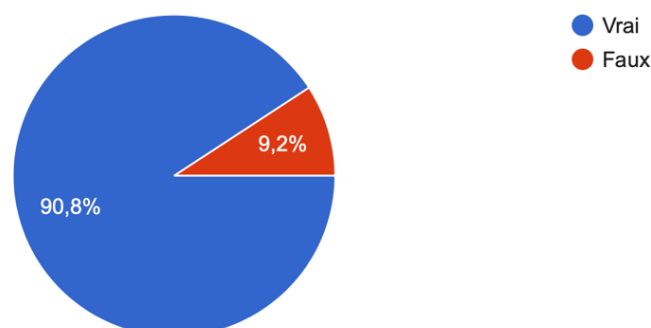
Le traitement chirurgical n'est pas systématique pour 98,7 % des pharmaciens (= 0,408) et 98,7 % répondent correctement « faux » lorsqu'on leur demande si tous les progestatifs ont l'AMM dans l'endométriose ($p=0,184$), sachant qu'il n'y en a que 5, dont 4 utilisés par voie orale.

Concernant les progestatifs et oestro progestatifs, 92,1 % répondent que la voie orale est la plus utilisée et quant à leur utilisation en première intention dans le traitement de l'endométriose (voie orale et dispositif intra utérin au lévonorgestrel), seuls 56,6 % répondent qu'ils constituent le traitement de première intention (59,1 % chez les étudiants, 60,9 % chez les pharmaciens diplômés depuis moins de 10 ans et 71,4 % chez les pharmaciens diplômés depuis plus de 25 ans). Lors de cette question, les pharmaciens depuis 10-25 ans répondent que c'est faux à 64,7 % ($p= 0,213$)

Concernant la partie sur le danazol, la posologie correcte est de 2 ou 3 prises journalière pendant une durée de 3 à 6 mois. La posologie proposée dans le questionnaire était d'une prise quotidienne pendant un an, et seul 55,3 % des pharmaciens répondent que c'est faux.

Par ailleurs son activité gonadotrope jouant un rôle sur la production des estrogènes est connue pour 90,8 % des répondants et la présence d'effets secondaires très largement connus (98,7 %).

Il est de moins en moins utilisé à cause de ses effets androgéniques ?



Enfin, le fait qu'il soit peu utilisé à l'heure actuelle est connue pour la grande majorité des pharmaciens (90,9 % des étudiants, 91,3 % des pharmaciens depuis moins de 10 ans, 94,2 % chez les pharmaciens diplômés depuis 10-25 ans et 85,7 % chez ceux diplômés depuis plus de 25 ans).

Concernant les analogues du GnRH la première question posée était « ils sont 4 à avoir l'agrément en France : gonapeptyl, decapeptyl, enantone et synarel ? ». Ce qui est vrai, le Zoladex® étant utilisé sans autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'endométriose. Parmi les pharmaciens, 65,8 % répondent que c'est vrai, dont 100 % des pharmaciens depuis plus de 25 ans (p=0,009).

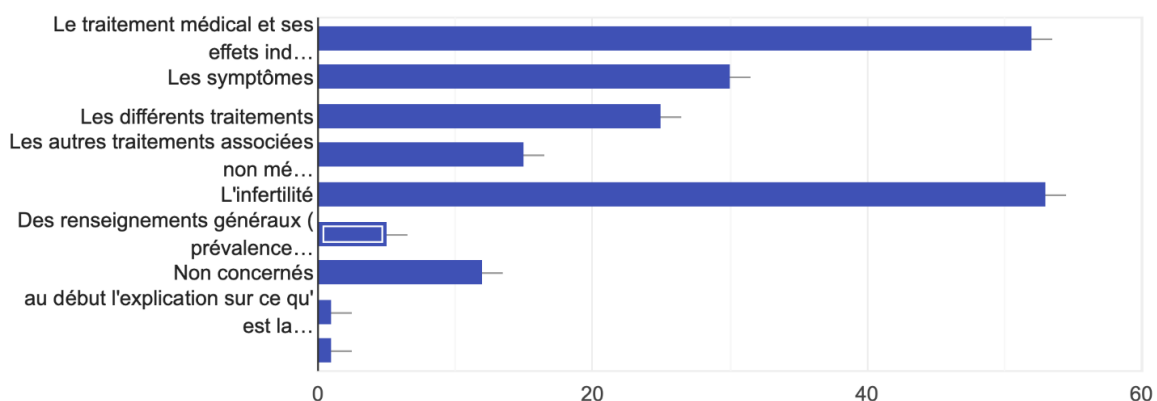
La voie d'administration du Synarel® (voie nasale) semble moins connue pour les étudiants en pharmacie (45,5 %) et les pharmaciens depuis plus de 25 ans associent correctement à 85,7 % la voie nasale à ce médicament (p=0,279).

Concernant la voie d'administration intra musculaire, 60,5 % des répondants répondent que la durée d'action est plus longue que lors de l'utilisation de la voie cutanée. A cette question, 40,9 % des étudiants en pharmacie, 56,5 % des pharmaciens depuis moins de 10 ans et 41,2 % des pharmaciens depuis 10-25 ans déclarent que la voie sous cutanée a une durée d'action plus longue, contre 7,1 % des pharmaciens depuis plus de 25 ans (p= 0,022).

La nécessité d'un traitement hormonal pour limiter les effets secondaires de cette classe pharmacologique est connu pour 86,8 % des pharmaciens ayant répondu au questionnaire.

iv) Questions fréquemment posées :

Les questions les plus fréquemment posées par les patientes portent sur ?



Les questions les plus fréquemment posées aux comptoirs sont donc principalement sur les traitements (68,4 %), l'infertilité (69,7 %) ou les symptômes de l'endométriose (39,5 %). Quelques questions relatives aux traitement non médicamenteux (19,7 %) et sur les renseignements généraux (6,6 %) tels que la prévalence ont été notés. Dans la catégorie

« autre », une personne a noté des renseignements sur la maladie au début après un diagnostic, et une autre « les médecins spécialisés dans l'endométriose ».

d) Pharmaciens ayant ou non des patientes atteintes d'endométriose :

En séparant les 76 pharmaciens ayant répondu au questionnaire en deux parties : ceux qui ont déclaré avoir des patientes atteintes d'endométriose dans la patientèle, et ceux qui n'en ont pas.

À la question concernant le diagnostic, 73,8 % de ceux ayant des patientes endométriosiques répondent que l'interrogatoire et l'examen clinique seuls ne suffisent pas à diagnostiquer la maladie, contre 82,4 % de l'autre population ($p=0,374$).

De même, à la question « une coéloscopie est systématiquement réalisée pour établir le diagnostic », on obtient 70,6 % de pharmaciens répondant « faux » lorsqu'ils n'ont pas de patientes malades, contre 54,8 % pour ceux comprenant une patiente endométriosiques parmi leur patientèle ($p=0,158$)

Sur les 76 pharmaciens ayant répondu, 3 avaient répondu que les symptômes étaient soulagés par n'importe quel type et palier d'antalgiques. Parmi ces 3 pharmaciens, deux font partie de la population ayant une patiente atteinte d'endométriose. De plus, 45,2 % de cette même population pensent que la maladie se manifeste toujours via des symptômes douloureux (contre 35,3 % dans l'autre population) ($p= 0,380$).

À la question « le traitement chirurgical est systématique », 100 % de ceux ayant des patientes concernées répondent faux contre 97,1 % de ceux qui n'ont pas de patientes touchées ($p=0,447$).

Dans le groupe patientes avec endométriose dans l'officine, 2,4 % des répondants déclarent à tort que tous les progestatifs ont l'AMM dans l'endométriose. Les autres (100 % de ceux n'ayant pas de patientes concernées, et 97,6 % des ceux qui en ont), déclarent quant à eux qu'ils n'ont pas tous l'AMM.

Concernant la voie d'administration des progestatifs, seuls 73,8 % des pharmaciens ayant des cas d'endométrioses déclarent que 4 sont utilisés par voie orale, ainsi que 67,6 % des ceux n'ayant pas de patientes malades ($p=0,556$).

Concernant la première intention des oestro progestatifs et du dispositif intra utérin au levonorgestrel, 57,1 % de ceux ayant des patientes atteintes d'endométriose et 55,9 % de ceux qui n'en ont pas répondent qu'ils peuvent être utilisés en première intention ($p=0,912$).

À la question concernant le nombre de spécialités de la classe des analogues GnRH ayant l'AMM en France, 73,5 % des pharmaciens sans patientes atteintes d'endométriose répondent correctement qu'ils sont 4, contre 59,5 % de ceux ayant des patientes malades ($p=0,201$).

Pour finir, 47,6 % de ceux ayant des patientes touchées par l'endométriose, et 29,4 % de ceux qui n'en ont pas, déclarent à tort que la voie sous cutanée à une durée d'action plus longue que les formes par voie intra-musculaire ($p=0,106$).

e) Discussion :

La première question du questionnaire était la définition de l'endométriose. La plupart des réponses évoquent une maladie de l'endomètre et des douleurs. Beaucoup associent ces douleurs à la « migration des cellules de l'endomètre hors de l'utérus » et certains associent cycliquement ces douleurs à la période des règles. Une seule personne a évoqué que l'endométriose était une maladie hormono dépendante, et une autre la caractérise comme « des excroissances qui peuvent apparaître sur différents organes du corps et principalement les organes génitaux ». La définition globale de la maladie semble donc connue par la plupart des pharmaciens.

La grande majorité déclarent que tous les organes peuvent être atteints. Ceux ayant répondu le contraire pensent peut-être que, l'origine de la maladie étant l'appareil génital, une localisation pulmonaire par exemple semble impossible. Sur cette question nous n'observons pas de différences entre les pharmaciens déclarants avoir des patientes atteintes d'endométriose dans leur patientèle et les autres ($p=0,896$).

La solution chirurgicale semble être pour beaucoup une solution temporaire, et semblent penser que les lésions reviennent systématiquement suite à la chirurgie. On ne sait pas complètement à ce jour si la maladie est à risque de récurrences après un traitement radical, cependant il est probable que les lésions évoluent lors de la vie de la femme. Et donc, les lésions futures pourraient potentiellement récidiver aux mêmes endroits que ceux précédemment traités par chirurgie.

On peut penser que les pharmaciens diplômés le plus récemment ou les étudiants en pharmacie ont une meilleure connaissance de l'utilisation de la coelioscopie dans cette pathologie aux vues du meilleur taux de réponses de leur part. En effet la plupart des pharmaciens diplômés depuis plus de 10 ans répondent qu'elle est systématiquement réalisée pour le diagnostic alors que les pharmaciens plus « jeunes » sont plus réservés quant à l'utilisation systématique de cette technique.

Pour les différents symptômes, on aurait pu penser que seules les dysménorrhées ou les douleurs pelviennes chroniques seraient principalement évoquées. Elles le sont en effet pour la plupart des répondants, néanmoins, certains évoquent également les symptômes moins connus ou peu caractéristiques de la maladie.

La dysménorrhée sévère évoque pour la majorité des déclarants un symptôme annonciateur de la maladie ce qui corrobore le fait que ce symptôme est un des plus connus pour la plupart des professionnels de santé lorsque l'on parle d'endométriose.

L'infertilité, bien que souvent évoquée dans l'endométriose n'est présente « que » chez 30 à 40 % des cas selon la littérature et la majorité des répondants, notamment les étudiants ont cette notion.

Le traitement chirurgical n'est pas systématique et la quasi-totalité des répondants ont cette notion (93,4 %).

Le danazol est moins connu, probablement de par le fait qu'il est de moins en moins utilisé. Le manque de connaissances sur sa posologie peut être expliqué par son utilisation rare et peu vu au comptoir. À contrario, ses effets indésirables sont bien connus.

Concernant les autres médicaments, les questions qui ont posées le plus de problèmes sont celles relatives aux posologies ou aux différentes durées de traitement, ce qui peut s'expliquer par l'absence de notions théoriques sur ces classes médicamenteuses aux cours du cursus de pharmacie, hormis les connaissances personnelles acquises par la pratique.

Concernant les questions posées sur les différents traitements de l'endométriose, on peut remarquer que les pharmaciens depuis plus de 25 ans ont les bonnes réponses dans la grande majorité des cas. On peut se demander si ces médicaments sont moins enseignés qu'auparavant ou si l'expérience joue un rôle dans ces connaissances.

En séparant les répondants en 2 catégories : avec ou sans patientes atteintes d'endométriose, on pourrait s'attendre à observer des différences au niveau des réponses. Or, on n'obtient aucune différence significative dans les résultats. Certains sujets semblent mieux connus comme les traitements par exemple, sans pour autant pouvoir avancer comme conclusion que les pharmaciens côtoyant cette maladie au comptoir possèdent des connaissances plus approfondies sur cette pathologie.

Aucune autre étude n'a été réalisée afin de regarder les connaissances des pharmaciens sur cette pathologie.

f) Conclusion de l'étude :

Au sein de la population interrogée, les connaissances sur l'endométriose sont plutôt bonnes même si certains points semblent à améliorer. Les médicaments et les généralités semblent mieux connus chez les pharmaciens depuis plus de 25 ans. Ensuite, les étudiants en 6^{ème} années de pharmacie sont ceux qui obtiennent le plus de bonnes réponses malgré le fait que cette pathologie ne soit pas trop abordée dans le cursus, suivi des pharmaciens diplômés depuis moins de 10 ans puis les pharmaciens exerçant depuis 10-25 ans. Cependant, les réponses ne montrent pas de différences majeures entre ces quatre différents groupes, les questions ayant posées le plus de problèmes étant relativement les mêmes pour les différents groupes (principalement celles concernant les médicaments). On peut donc conclure que les connaissances sur l'endométriose sont plutôt bonnes en fonction des questions abordées lors du questionnaire. Les questions relatives au diagnostic ou à la chirurgie semblent avoir posées le plus de difficultés, peut-être est-ce des connaissances manquantes aux pharmaciens car très peu vues en cours et relatives à peu de questions aux comptoirs.

En comparant les réponses en fonction de la présence ou non de patientes ayant une endométriose dans la patientèle, on peut mettre en évidence que cette caractéristique ne donne pas un avantage aux pharmaciens côtoyant cette maladie au sein de l'officine par rapport aux autres.

Conclusion :

L'endométriose est une maladie chronique de plus en plus médiatisée, pour laquelle la formation des professionnels de santé et plus précisément ici, les pharmaciens, doit être continue afin de mettre à jour les connaissances et accompagner au mieux les patientes venant à l'officine lors de leur renouvellement ou quand elles ont des questions. Les informations disponibles concernant les symptômes ou les progrès en matière de techniques médicales tendent à faire augmenter le nombre de patientes diagnostiquées, en permettant de diagnostiquer plus tôt la maladie. Les connaissances des traitements disponibles à ce jour en pharmacie doivent être connus par les pharmaciens pour améliorer la prise en charge et rendre plus efficace le conseil pharmaceutique lors de la délivrance.

La médiatisation grandissante et l'augmentation du nombre de personnalités publiques qui parlent de cette maladie, Laetitia Milot notamment sur les réseaux sociaux, peuvent aider à apporter des connaissances sur cette pathologie encore méconnue pour beaucoup.

En 2020, la journée mondiale contre l'endométriose était le 28 mars. Diverses actions ont été menées afin de faire connaître cette maladie et faire avancer les recherches, comme une marche contre l'endométriose dans Paris, l'Endomarch(109).

Grâce à toutes ces évolutions, on peut espérer que le délai de diagnostic va tendre à diminuer dans les prochaines années et qu'un jour, le mécanisme de cette pathologie sera connu afin de traiter plus rapidement, et donc plus efficacement les patientes.

BLIBLIOGRAPHIE :

1. Endométriose - Qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/endometriose/quest-ce-que-cest>
2. Endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
3. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2014;29(3):400-12.
4. Organes génitaux féminins externes - Problèmes de santé de la femme - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-externes>
5. Les organes génitaux féminins - Gyn&co [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/les-organes-genitaux-feminins/>
6. Uro-gé-2.0.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <http://anatomie.univ-catholille.fr/wp-content/uploads/2017/01/Uro-g%C3%A9-2.0.pdf>
7. Glande de Bartholin : description anatomique, fonctions et pathologies - Kystes, abcès et Bartholinite [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/glande_bartholin.html
8. Organes génitaux féminins internes - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-internes>
9. Cycle menstruel. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cycle_menstruel&oldid=165597058
10. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
11. Tout savoir sur le cycle menstruel [Internet]. Gyn&co. 2016 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/tout-savoir-sur-le-cycle-menstruel/>
12. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
13. Endométriose. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Endom%C3%A9triose&oldid=164857944>
14. Endométriose mon amour [Internet]. Endométriose mon amour. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://endometriosemonamour.tumblr.com/post/169269391116/mon-endo-lecture-histoire-de-lendom%C3%A9triose-de>

15. Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/>
16. Morassuto C, Monasta L, Ricci G, Barbonr F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study [Internet]. [cité 25 déc 2019]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154227>
17. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data [Internet]. BioMed Research International. 2016 [cité 25 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/3260952/abs/>
18. Sarıdoğan E. Endometriosis in teenagers. Womens Health Lond Engl. août 2015;11(5):705-9.
19. Greene R, Stratton P, Cleary S, Ballweg M, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. Fertil Steril. 31 janv 2009;91:32-9.
20. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of Endometriosis in Adolescent Girls With Chronic Pelvic Pain Not Responding to Conventional Therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1 nov 1997;10(4):199-202.
21. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(8):914-9.
22. Audebert A. Endométriose, guide pratique pour le clinicien. sauramps medical; 2018. 216 p.
23. Localisations et symptômes de l'endométriose [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.espacesanteleslucioles.com/localisations-et-symptomes-de-l-endometriose>
24. Schaffer F. Etude scientifique : les phtalates comme cause de l'endométriose [Internet]. S-Endo. 2018 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.s-endo.ch/etude-scientifique-les-phtalates-comme-cause-de-lendometriose/>
25. Beguigneau C. Influence des perturbateurs endocriniens d'origine industrielle sur les paramètres en jeu dans la fertilité féminine [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2016 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1626/>
26. Lexique : Vocabulaire médical de l'endométriose | Association EndoFrance [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/vocabulaire-endometriose/>
27. Chirurgie coelioscopique en gynécologie (édition 2013) Elsevier Masson, chapitre 12, page 204. In.
28. Chirurgie coelioscopique en gynécologie (édition 2013) Elsevier Masson, chapitre 12, pages 191/192. In.

29. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 1 juill 2006;21(7):1839-45.
30. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain Off J Am Pain Soc.* sept 2003;4(7):372-80.
31. Dupas C, Christin-Maitre S. Quelles nouveautés sur l'endométriose ? /data/revues/00034266/006900S1/08739696/ [Internet]. 27 oct 2008 [cité 8 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/186939>
32. Disménorrhée. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dysm%C3%A9norrh%C3%A9e&oldid=167198397>
33. Symptômes [Internet]. Info endométriose. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.info-endometriose.fr/symptomes.html>
34. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol.* mai 1992;79(5 (Pt 1)):767-9.
35. Dawood MY. Dysmenorrhoea and prostaglandins: pharmacological and therapeutic considerations. *Drugs.* juill 1981;22(1):42-56.
36. Diagnostic et prise en charge de la dyschésie [Internet]. FMC-HGE. 2008 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dyschesie/>
37. Comment faire le diagnostic d'une endométriose rectosigmoïdienne ? [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/comment-faire-le-diagnostic-dune-endometriose-rectosigmoidienne/>
38. Leconte et Dousset - 2008 - Endométriose pelvienne profonde avec atteinte rect.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.espoire.org/wp-content/uploads/2011/07/Endometriose-pelvienne-profonde-avec-atteinte-rectale.pdf>
39. Reconnaître le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
40. Localisations et symptômes de l'endométriose [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.espacesanteleslucioles.com/localisations-et-symptomes-de-l-endometriose>
41. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
42. Douleurs pendant les rapports sexuels (dyspareunies) : diagnostic et prise en charge [Internet]. VIDAL. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22789/douleurs_pendant_les_rapports_sexuels_dyspareunies_diagnostic_et_prise_en_charge/

43. La dyspareunie (douleur pendant les rapports) est-elle systématique en endométriose ? [Internet]. Association EndoFrance. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/faq-items/dyspareunie-douleur-pendant-rapports-systematique-endometriose/>
44. Campin L, Borghese B, Marcellin L, Santulli P, Bourret A, Chapron C. Troubles fonctionnels urinaires liés à l'endométriose profonde et à son traitement : revue de la littérature. /data/revues/03682315/v43i6/S0368231514001021/ [Internet]. 3 juin 2014 [cité 29 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/899824>
45. Troubles urinaires et Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/troubles-urinaires/>
46. de Lapasse C, Chis C, Renouvel F, Panel P. Évaluation fonctionnelle urinaire et urodynamique préopératoire de patientes présentant une endométriose profonde pelvienne chirurgicale : à propos de 23 patientes. Pelvi-Périnéologie. 1 déc 2008;3(4):279-83.
47. Douleurs pelviennes et Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/douleurs-pelviennes-lombaires/>
48. Juhan-Duguet V. Douleurs pelviennes chroniques. /data/revues/22115706/v96i5/S221157061500137X/ [Internet]. 2 oct 2015 [cité 29 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1006750>
49. L'endométriose : définition - Centre Endométriose Experts EndoMarseille [Internet]. GynécoMarseille. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.gynecomarseille.com/douleur-endometriose/>
50. Infertilité et endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/infertilite/>
51. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>
52. Les conséquences de l'endométriose sur la fertilité - Service de gynécologie à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/gynecologie/quelles-sont-consequences-endometriose-sur>
53. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 24 juill 1997;337(4):217-22.
54. Insémination artificielle. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ins%C3%A9mination_artificielle&oldid=167151959

55. FIV - Qu'est-ce que la fécondation in vitro?. Cliniques IVI [Internet]. IVI France. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/traitements-procreation-assistee/fecondation-in-vitro/>
56. Fatigue chronique et qualité de vie avec l'Endométriose • Association EndoFrance [Internet]. Association EndoFrance. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/fatigue-chronique/>
57. Endométriose Dépression [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://defi-endometriose-articles.webnode.fr/depression-post-reactionnelle-chronique/>
58. Comment diagnostiquer l'endométriose ? [Internet]. Association EndoFrance. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/faq-items/comment-diagnostiquer-lendometriose/>
59. Comprendre l'endométriose [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
60. Les causes et les facteurs de risque de l'endométriose - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose.html?pb=causes>
61. Ramos IM de L, Podgaec S, Abrão MS, Oliveira R de, Baracat EC. Evaluation of CA-125 and soluble CD-23 in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. Rev Assoc Medica Bras 1992. févr 2012;58(1):26-32.
62. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, Veen F van der, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1998 [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67312/>
63. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - hydronéphrose [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/hydronephrose/13651>
64. Conseils pratiques pour l'utilisation de l'Endometriosis Fertility Index (EFI) - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958916300650?via%3Dihub>
65. tableau scoreEFI – Recherche Google [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=tableau+scoreEFI&rlz=1C5CHFA_enFR880FR880&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj8oKeJt6bpAhVT5uAKHUYnDuAQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1440&bih=699#imgcr=tWw9CwVwBLCIpm
66. tableau score AFS – Recherche Google [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=tableau+score+AFS&tbm=isch&ved=2ahUKEwjQrZKNt6bpAhVE04UKHceeCFMQ2-cCegQIABAA&oq=tableau+score+AFS&gs_lcp=CgNpbWcQAzoCCAA6BAgAEEM6BAgAEB46BggAEAUQHjoGCAAQChAYOgQIABAYOgYIABAIEB5Q7tMXWMeAGGCQhxhoBnAAeACAAYgCiAG9GpIBBjAuMTMuNjgBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1n&scIent=img&ei=1HK2XtDzBMSmlwTHvaKYBQ&bih=699&biw=1440&rlz=1C5CHFA_enFR880FR880#imgcr=7Jaaq48CE3RRM

67. de los Santos AR, Zmijanovich R, Pérez Macri S, Martí ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2001;21(1):21-9.
68. traitement-medical-de-l-endometriose.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/media/traitement-medical-de-l-endometriose.pdf>
69. Lutter contre la douleur, les AINS - Ros Wood [Internet]. Association EndoFrance. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/experiences-temoignages-patientes/lutter-contre-la-douleur-les-ains-temoignage-ros-wood/>
70. Kauppila A, Rönnerberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol.* mars 1985;65(3):379-83.
71. prise_en_charge_de_l_endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l_endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
72. PassionSante.be. Endométrie : le spectre de la dépression et de l'anxiété | PassionSanté.be [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passionsante.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=20840
73. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(1):88-92.
74. Traitement de l'endométriose : l'ostéopathie comme solution naturelle - REFLEX OSTEOPATHIE [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.reflexosteop.com/pathologies/endometriose-osteopathie-17>
75. Daraï C, Deboute O, Zacharopoulou C, Laas E, Canlorbe G, Belghiti J, et al. Impact of osteopathic manipulative therapy on quality of life of patients with deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: results of a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 mai 2015;188:70-3.
76. Accompagner la ménopause avec les plantes - Le Point [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/accompagner-la-menopause-avec-les-plantes-19-11-2014-1882659_40.php
77. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD002124.
78. Prise en charge de l'endométriose [Internet]. Disponible sur: http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2017%252FRPC_CNGOF-HAS_Endometriose_Argumentaire_2017.pdf&i=13677
79. Résumé des caractéristiques du produit - LUTERAN 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65701038&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>

80. Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1 mars 2014;29(3):400-12.
81. Résumé des caractéristiques du produit - DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69990693&typedoc=R>
82. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* mars 2001;75(3):485-8.
83. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2005;20(7):1993-8.
84. traitement-medical-de-l-endometriose.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/media/traitement-medical-de-l-endometriose.pdf>
85. Lemay A, Maheux R, Faure N. Les agonistes de la LHRH en gynécologie. *médecine/sciences.* 1986;2(8):454.
86. Morimoto C, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Harada M, Hirata T, et al. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2005;20(11):3212-8.
87. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Barañao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2003;18(9):1767-71.
88. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Ragni N, Grudzinskas JG. GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis. *J Reprod Med.* avr 2009;54(4):223-31.
89. Résumé des caractéristiques du produit - DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67699931&typedoc=R>
90. Résumé des caractéristiques du produit - DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) forme à libération prolongée sur 3 mois - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67772596&typedoc=R>
91. Résumé des caractéristiques du produit - GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68628809&typedoc=R>

92. Résumé des caractéristiques du produit - SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=R>
93. Résumé des caractéristiques du produit - ENANTONE L.P. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69230270&typedoc=R>
94. Résumé des caractéristiques du produit - ENANTONE L.P. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63558417&typedoc=R>
95. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up**Supported in part by Syntex Research, Palo Alto, California. *Fertil Steril.* 1 mars 1992;57(3):514-22.
96. Gerhard I, Schindler AE, Bühler K, Winkler U, Meinen K, Mancarella D, et al. Treatment of endometriosis with leuprorelin acetate depot: a German multicentre study. *Clin Ther.* 1992;14 Suppl A:3-16.
97. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril.* mars 1993;59(3):511-5.
98. Edmonds DK. Add-back therapy in the treatment of endometriosis: the European experience. *Br J Obstet Gynaecol.* oct 1996;103 Suppl 14:10-3.
99. Wang Y, Zhang S, Chen X, Zhu J, Hua K, Hu W. [Effects and safety of gonadotrophin-releasing hormone agonist combined with estradiol patch and oral medroxyprogesterone acetate on endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* juill 2009;44(7):504-8.
100. Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M, et al. Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: treatment with danazol containing intrauterine device. *Hum Cell.* sept 2000;13(3):127-33.
101. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 1999;14(9):2371-4.
102. Résumé des caractéristiques du produit - DANATROL 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64906556&typedoc=R>
103. DANATROL - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bdanat01-DANATROL.html>
104. danatrol_-_ct-5777.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-02/danatrol_-_ct-5777.pdf

105. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril*. oct 1994;62(4):696-700.
106. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001300.
107. Roman H, FRIENDS group (French coloRectal Infiltrating ENDometriosis Study group). A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. févr 2017;46(2):159-65.
108. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2005;193(1):114-7.
109. Endomarch France [Internet]. endomarchfrance. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.endomarch.fr>

Annexes

Annexe 1. Questionnaire de l'étude	71
Annexe 2. Réponses au questionnaire :	74

Annexe 1. Questionnaire de l'étude

- Homme / femme
 - Étudiants p6 pharmacie/ diplômés depuis <10 ans/ diplômés depuis 10-20 ans/ diplômés depuis > 20 ans
 - Patientes atteintes d'endométriose dans la patientèle :
 - Non
 - Oui

1- La maladie/diagnostic

- Qu'est-ce que l'endométriose ?
 - Tous les organes peuvent être atteints (utérus, ovaires colon, poumons par exemple) V/F
 - Une opération chirurgicale peut permettre de traiter les lésions de manière radicale V/F
 - L'interrogatoire et l'examen clinique seuls ne permettent pas de poser le diagnostic positif d'endométriose V/F
 - Une coelioscopie est systématiquement réalisée pour établir le diagnostic V/F

2- Les symptômes

- Quels sont les symptômes les plus évocateurs de l'endométriose selon vous ?
 - Douleurs pelviennes chronique
 - Dyspareunie
 - Dysménorrhée
 - Troubles mictionnels
 - Douleur à la défécation
 - Douleurs lombaires
- Les symptômes sont souvent soulagés par n'importe quel type et palier d'antalgiques ? V/F
- Une dysménorrhée sévère est généralement un symptôme annonciateur ? V/F
- L'infertilité est présente chez toutes les patientes V/F (30-50%)
- La maladie se manifeste toujours par des symptômes douloureux V/F

3- Les traitements :

- Les traitements ont pour but de mettre au repos les lésions (ttt hormonaux), de corriger les symptômes ou d'enlever les lésions (chirurgie) V/F
- Les classes thérapeutiques suivantes sont utilisées actuellement pour la mise aux repos des lésions :

- Progestatifs (voie orale ou DIU)
 - Inhibiteurs de l'aromatase
 - Oestro-progestatifs en continu
 - Analogue GnRH voie orale
 - Analogue GnRH voie IM
 - Danazol
- Le traitement chirurgical est systématique V/F
 - Tous les progestatifs ont l'AMM dans l'endométriose V/F
- 4- Concernant les progestatifs et oestro progestatif :
- Sur les 5 progestatifs ayant l'AMM , 4 sont utilisés par voie orale V/F
 - La voie orale est la plus utilisée V/F
 - Les oestro progestatifs et le DIU au levonorgestrel peuvent être utilisés en première intention V/F
- 5- Concernant le danazol
- Le danazol est généralement utilisé en 1 prise/jour sur une durée de 1 an V/F (2 ou 3 prises ; pendant 3 à 6 mois)
 - il possède une activité anti gonadotrope ce qui diminue la synthèse des estrogènes V/F
 - Les effets secondaires sont rares V/F
 - Il est de moins en moins utilisé à cause de ses effets androgéniques V/F
- 6- Concernant les analogues GnRH
- La durée du traitement par analogues GnRH est de 6 mois à 1 an V/F
 - Ils sont 4 à avoir l'agrément pour l'endométriose en France : gonapeptyl, decapeptyl, enantone et synarel V/F
 - Synarel® (nafaréline) est utilisé par voie nasale V/F
 - La voie sous cutanée a une durée d'action plus longue que les formes en voie intra musculaire V/F
 - Les analogues de la GnRH au delà de 3 à 6 mois sont systématiquement utilisés avec une hormonothérapie pour limiter les effets secondaires V/F
 - Les symptômes les plus fréquents lors de l'administration de ces produits sont les bouffées de chaleur, la prise de poids, changement de l'humeur V/F

7- Questions fréquemment posées :

- Les questions les plus fréquemment posées par les patientes portent sur
- Le traitement médical et ses effets indésirables
- Les symptômes
- Les différents traitements
- Les autres traitements associés non médicamenteux
- L'infertilité
- Des renseignements généraux (prévalence, physiopathologie, épidémiologie)
- Autres
- Non concernés

Annexe 2. Réponses au questionnaire :

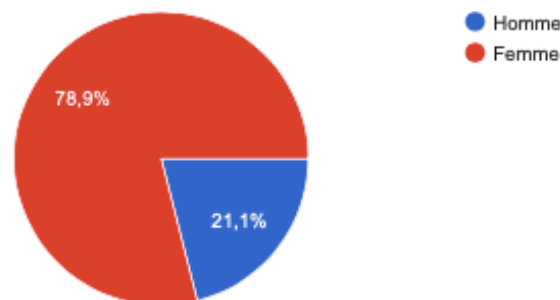
Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officines sur l'Endométriose et sa prise en charge

76 réponses

[Publier les données analytiques](#)

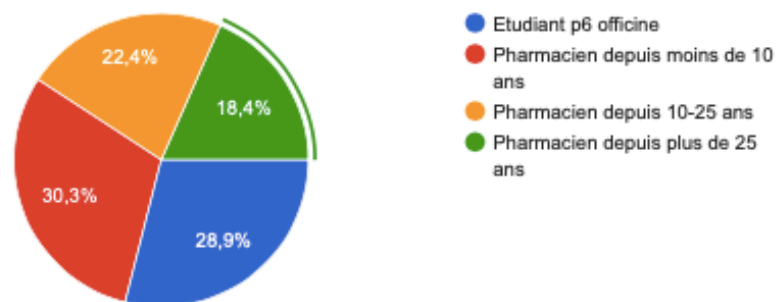
Vous êtes ?

76 réponses



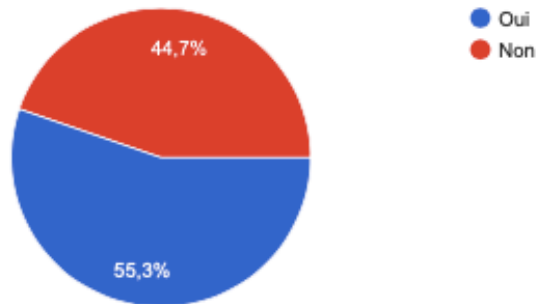
Vous exercez en tant que :

76 réponses



Avez vous des patientes atteintes d'endométriose dans votre patientèle ?

76 réponses



Concernant la maladie/le diagnostic

Quelle est la définition de l'endométriose selon vous ?

76 réponses

Tissu de l'endomètre qui migre et se loge de façon anarchique

Migration des cellules de l'endomètre vers d'autres zones

Prolifération de cellules de l'endomètre dans différents organes de l'organisme

prolifération anarchique des cellules de l'endomètre

Une maladie de l'endomètre dans laquelle des cellules de l'endomètre envahissent les muqueuses en dehors de l'utérus

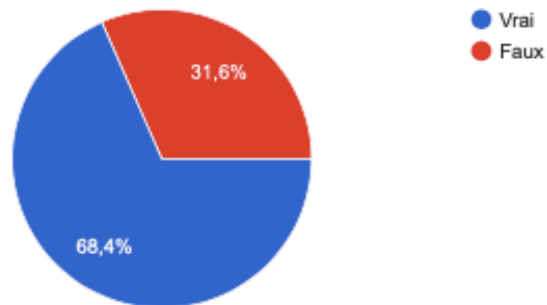
Migration des cellules de l'endomètre

muqueuse utérine anormale ou invasive + douleurs

Migration de cellules l'endomètre en dehors de l'utérus, soumises aux cycles , maladie invalidantes car douloureuses ++

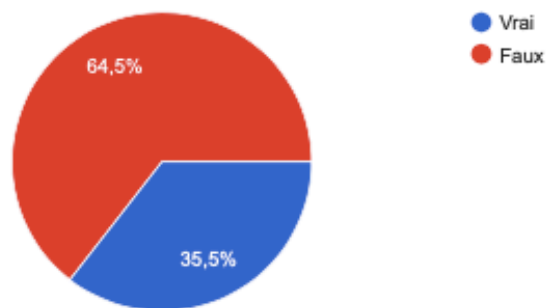
Tous les organes peuvent être atteints (utérus, ovaires, colon, poumons par exemple)

76 réponses



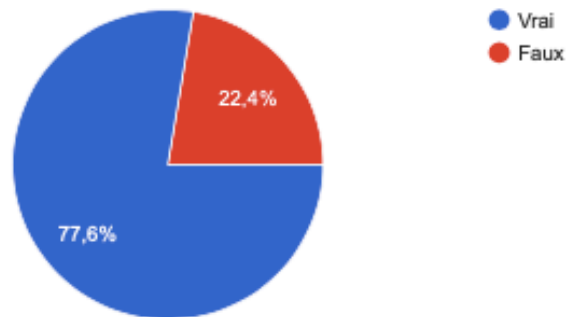
Une opération chirurgicale peut permettre de traiter les lésions de manière radicale?

76 réponses



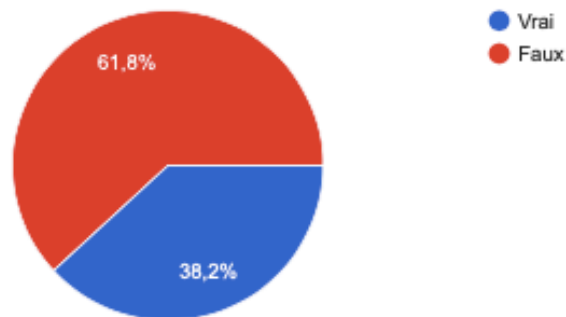
L'interrogatoire et l'examen clinique seuls ne permettent pas de poser le diagnostic positif d'endométriose ?

76 réponses



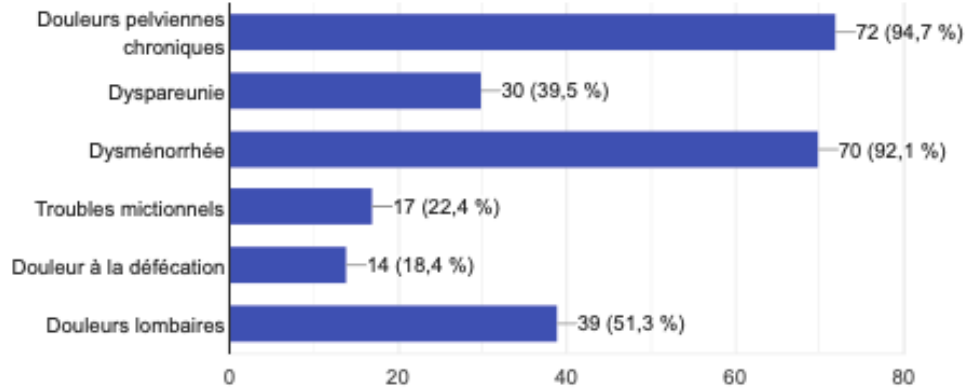
Une coelioscopie est systématiquement réalisée pour établir le diagnostic ?

76 réponses



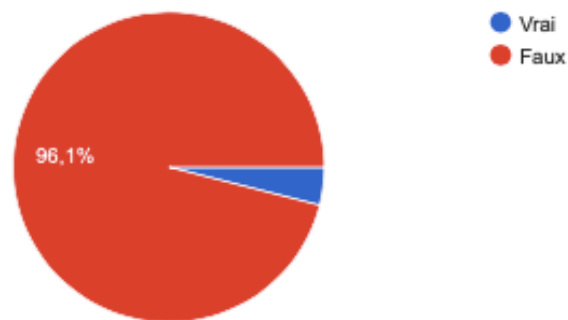
Quels sont les symptômes les plus évocateurs de l'endométriose selon vous ?

76 réponses



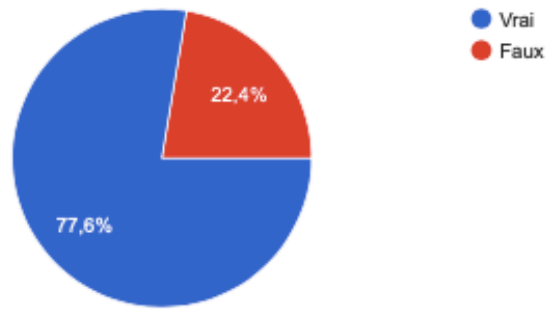
Les symptômes sont souvent soulagés par n'importe quel type et palier d'antalgiques ?

76 réponses



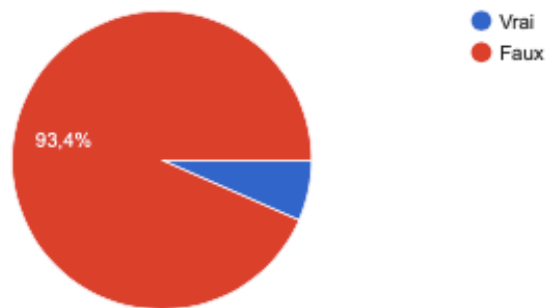
Une dysménorrhée sévère est généralement un symptôme annonciateur ?

76 réponses



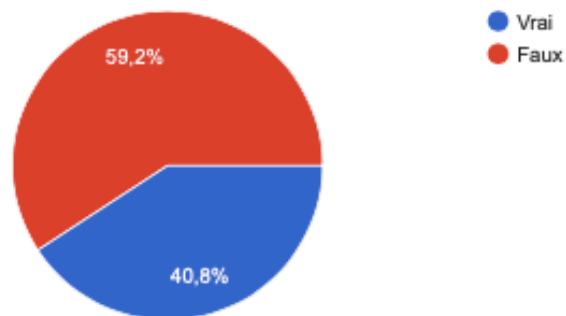
L'infertilité est présente chez toutes les patientes ?

76 réponses



La maladie se manifeste toujours par des symptômes douloureux ?

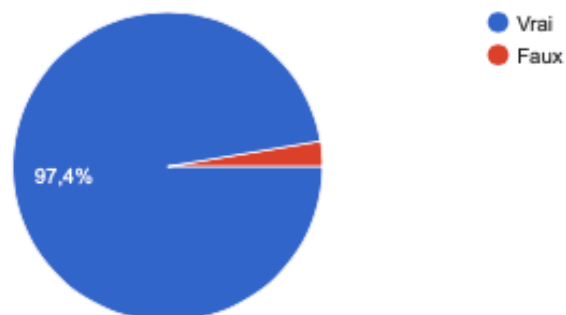
76 réponses



Concernant les traitements

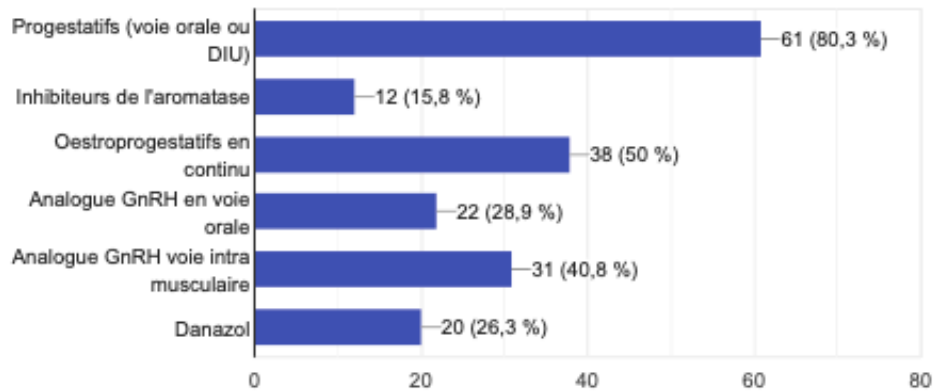
Les traitements ont pour but de mettre au repos les lésions (traitements hormonaux), de corriger les symptômes ou d'enlever les lésions (chirurgie)

76 réponses



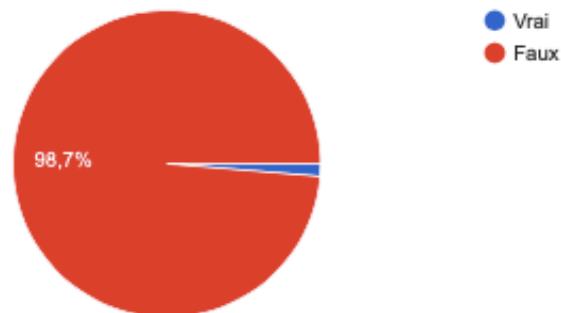
Les classes thérapeutiques suivantes sont utilisées actuellement pour la mise aux repos des lésions :

76 réponses



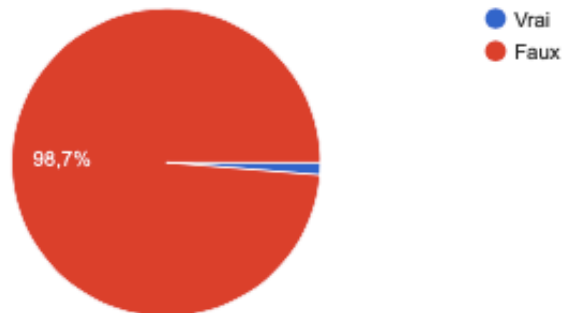
Le traitement chirurgical est systématique ?

76 réponses



Tous les progestatifs ont l'AMM dans l'endométriose ?

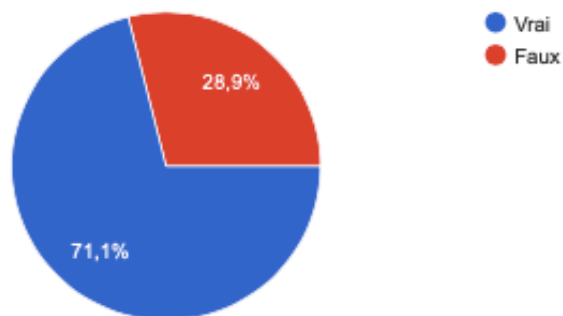
76 réponses



Concernant les progestatifs et oestro progestatif :

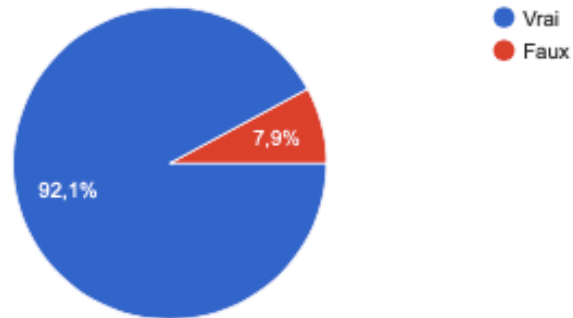
Sur les 5 progestatifs ayant l'AMM , 4 sont utilisés par voie orale ?

76 réponses



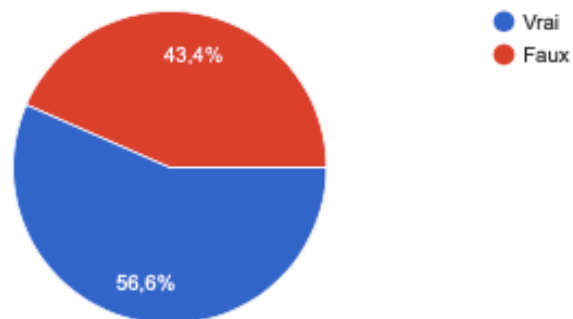
La voie orale est la plus utilisée

76 réponses



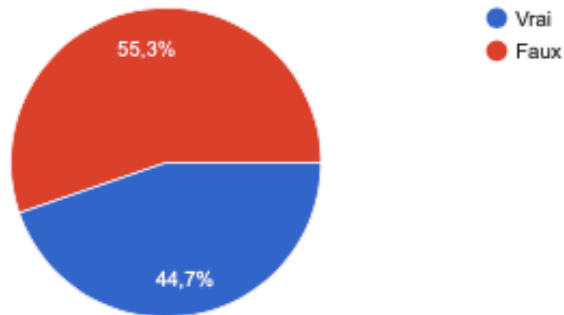
Les oestro progestatifs et le DIU au levonorgestrel peuvent être utilisés en première intention ?

76 réponses



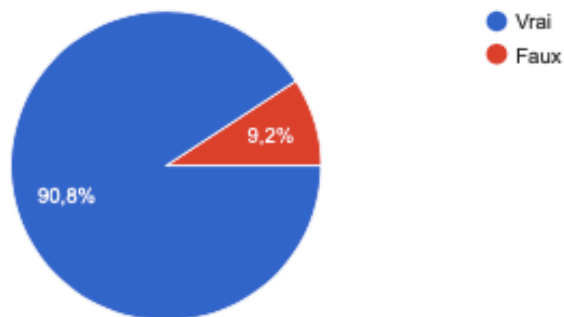
Le danazol est généralement utilisé en 1 prise/jour sur une durée de 1 an ?

76 réponses



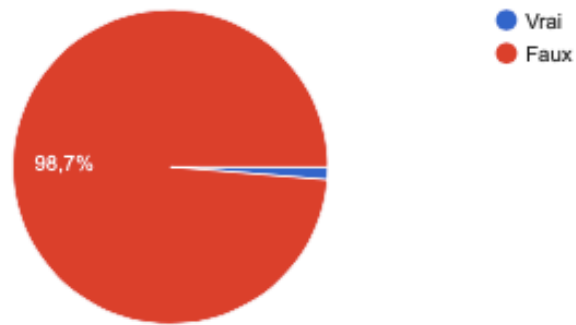
Il possède une activité anti gonadotrope ce qui diminue la synthèse des estrogènes ?

76 réponses



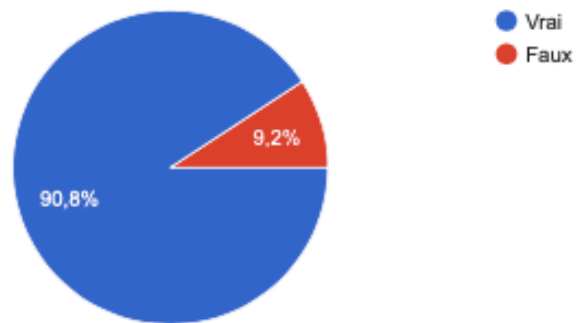
Les effets secondaires sont rares ?

76 réponses



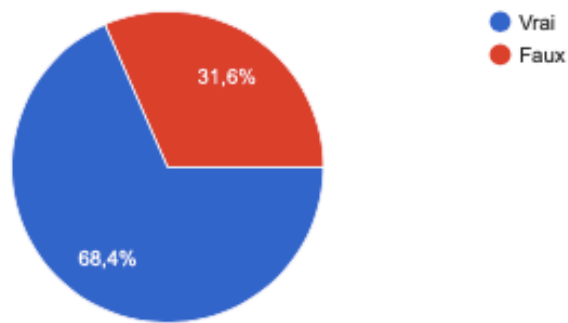
Il est de moins en moins utilisé à cause de ses effets androgéniques ?

76 réponses



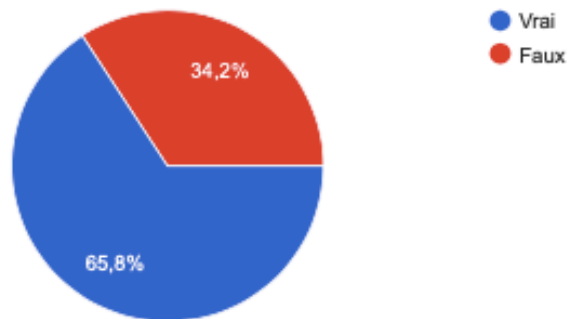
La durée du traitement par analogues GnRH est de 6 mois à 1 an

76 réponses



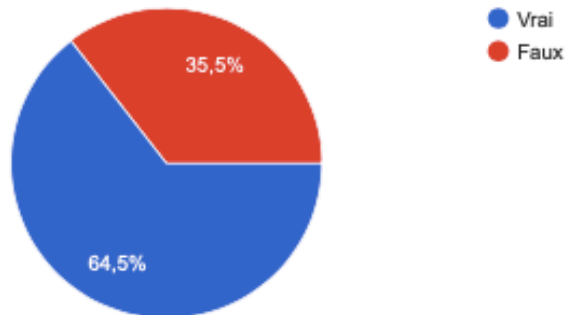
Ils sont 4 à avoir l'agrément pour l'endométriose en France : gonapeptyl, decapeptyl, enantone et synarel

76 réponses



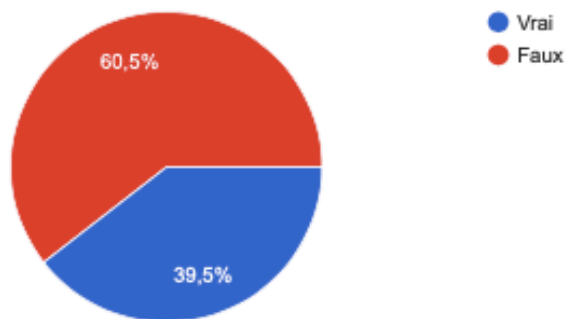
Synarel® (nafaréline) est utilisé par voie nasale

76 réponses



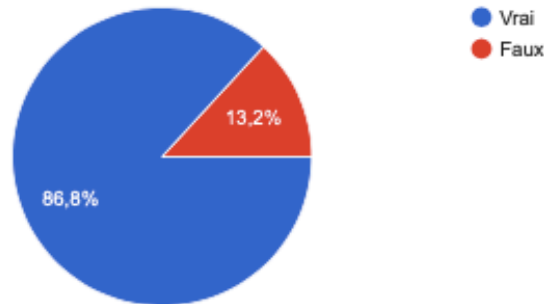
La voie sous cutanée a une durée d'action plus longue que les formes en voie intra musculaire

76 réponses



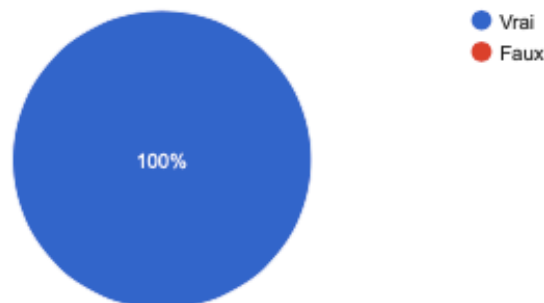
Les analogues de la GnRH au delà de 3 à 6 mois sont systématiquement utilisés avec une hormonothérapie pour limiter les effets secondaires

76 réponses



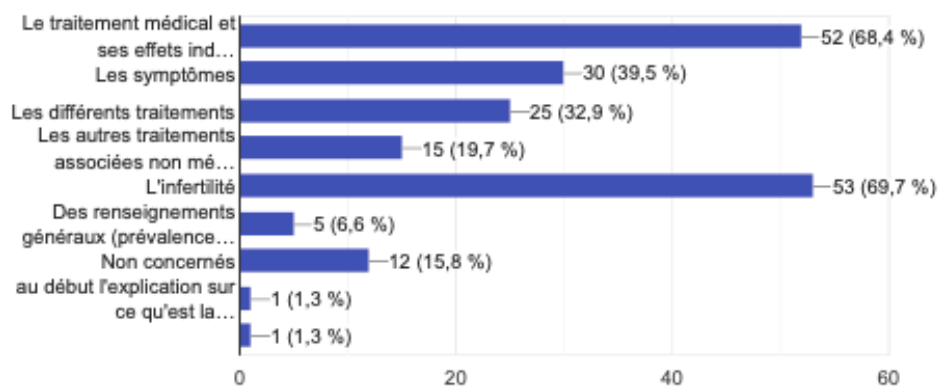
Les symptômes les plus fréquents lors de l'administration de ces produits sont les bouffées de chaleur, la prise de poids, le changement de l'humeur ...

76 réponses



Les questions les plus fréquemment posées par les patientes portent sur ?

76 réponses



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine dans l'endométriose et sa prise en charge

-L'endométriose est une maladie gynécologique chronique touchant 1 femme sur 10 en âge de procréer. Cette maladie encore peu connue il y a quelques années, est actuellement de plus en plus décrite ce qui augmente le nombre d'interrogations des patientes au comptoir. Au travers d'un questionnaire, il a été évalué les connaissances des pharmaciens d'officine sur cette pathologie ainsi que sur sa prise en charge afin de mettre en lumière les points à améliorer pour rendre plus efficace la prise en charge des patientes. Le diagnostic, les traitements ou encore les symptômes sont des points jugés comme les plus importants, en particulier pour les pharmaciens, ont été inclus dans ce questionnaire. Les résultats ont ensuite été étudiés et comparés via des tests statistiques en séparant les pharmaciens qui ont répondu au questionnaire en quatre groupes : les étudiants en 6^{ème} année, les pharmaciens diplômés depuis moins de 10 ans, les pharmaciens diplômés depuis 10-25 ans et ceux dont le diplôme date de plus de 25 ans. Il a été étudié aussi, l'influence d'avoir ou non des patientes atteintes d'endométriose au sein de la clientèle de l'officine.

Mots-clés : Endométriose, pharmaciens, officine, questionnaire, connaissances, maladie, diagnostic, symptômes, traitements.

Assessment of knowledge of pharmacist in endometriosis and its care

Endometriosis is a chronic gynecological disease affecting 1 in 10 women of childbearing age. This disease, which was still little known a few years ago, is currently being described increasingly, which increases the number of questions from patients at the counter. Through a survey, the knowledge of pharmacists on this pathology as well as on its management was assessed in order to point the basic notion for improvement to make the care of patients more effective. The diagnosis, the treatments or the symptoms are the points considered as the most important, in particular for pharmacists, were included in this survey. The results were then studied as compared with statistical tests by separating the pharmacists who answered the survey into four groups: 6th year students, pharmacists for less than 10 years, pharmacists for 10-25 years and pharmacists for over 25 years.

Keywords : Endometriosis, pharmacist, pharmacy, survey, knowledge, disease, diagnosis, symptoms, treatments.

