

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 mai 2025

Par

LHAMIDI Jihène

Prise en charge de l'endométriose à l'officine

Thèse dirigée par Professeur Millot Marion

Examineurs :

M. Courtioux Bertrand, Professeur et Doyen de la Faculté de pharmacie de Limoges
Président

Mme Millot Marion, Maître de conférences des universités de la Faculté de pharmacie de Limoges
Juge

Mme Sallée Camille, Docteur en médecine et gynécologue obstétricienne à la Clinique des Émailleurs
Juge

M. Edouard Fougère, Docteur en pharmacie et enseignant à la faculté de pharmacie de Limoges
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 mai 2025

Par

LHAMIDI Jihène

La prise en charge de l'endométriose à l'officine

Thèse dirigée par Millot Marion

Examineurs :

M. Courtioux Bertrand, Professeur et Doyen de la Faculté de pharmacie de Limoges Président

Mme Millot Marion, Maître de conférences des universités de la Faculté de pharmacie de Limoges Juge

Mme Sallée Camille, Docteur en médecine et gynécologue obstétricienne à la Clinique des Émailleurs Juge

M. Edouard Fougère, Docteur en pharmacie et enseignant à la faculté de pharmacie de Limoges Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

Remerciements

Papa et Maman : Merci beaucoup de toujours m'avoir soutenu, d'avoir cru en moi, et de m'avoir supporté dans les moments de doutes. Nous n'avons pas énormément pu nous voir pendant ces 7 années d'études mais on a toujours fait au mieux pour ne pas s'oublier et toujours faire en sorte de prendre des nouvelles le plus souvent possible, je vous aime plus que cela est possible de l'imaginer, merci encore de m'avoir donné l'opportunité de faire de si belles études, et un si beau métier, sans vous rien n'aurait été possible et ça je le sais. Merci à mes grands-parents que j'aime beaucoup et je voulais également rendre hommage à mes deux grands pères, que j'ai perdu « trop » récemment, vous me manquez énormément et j'espère que vous êtes fiers de moi.

Samy et Lina : Mes deux amours, je suis extrêmement fière de vous, je regrette de ne pas avoir pu vous voir plus souvent et pardonnez-moi de ne pas appeler ou envoyer de messages tous les jours, je suis un peu débordée par ce téléphone.

Je vous aime plus que tout et je vous souhaite le meilleur dans vos études et dans tout le reste.

Louis : Mon minou, tu partages ma vie depuis 6 ans maintenant, on s'est rencontré sur les bancs de la fac, moi une petite P2 et toi un « vieux » P4, un vrai coup de foudre, on a passé le confinement ensemble et on a réussi à s'en sortir indemne. On a agrandi la famille avec Skadi, notre petit chat avec des besoins assez particuliers mais elle a été notre premier bébé à nous deux et j'espère qu'elle le restera encore très longtemps. Nous avons eu des moments difficiles pendant ces études, autant toi que moi, mais nous avons réussi à passer outre et à continuer de construire une belle petite vie. 28 mai 2022 on déménage dans notre appartement à nous, on prend nos marques, et surtout la famille s'agrandit encore puisqu'on accueille un « petit » Toojeo, un magnifique Golden retriever de 2 mois. Un vrai rêve pour moi et pour toi, un vrai coup de foudre là encore, notre deuxième bébé qui rend notre vie encore plus belle. Tu es un excellent Dad Dog, et je te remercie d'être là pour nos deux bébés. Notre relation est incroyable, beaucoup de complicité, on se connaît par cœur et je te souhaite de faire la plus belle pharmacie, celle dont tu seras fière, celle dans laquelle tu pourras exercer ton art du mieux que tu peux. Je vous souhaite également de vieillir ensemble et de continuer à apprendre l'un de l'autre et d'améliorer la façon dont on pratique notre métier.

Je t'aime, et je t'aimerai pour toujours, merci d'avoir été là quand ça n'allait pas, quand je n'avais pas envie de travailler, quand la vie avait un goût assez fade, c'est aussi grâce à toi que j'en suis là, merci encore.

Marie-Laure, Christian, Laurie : Je remercierai toujours Louis de m'avoir fait rencontrer des personnes aussi formidables, drôles, une famille qui crie à table sans que personne ne soit en colère, juste pour « parler », des parents qui ont éduqué leur fils et leur fille Laurie à la perfection. Tous ces moments à table à rigoler, à parler, à jouer aux meilleurs jeux de sociétés pour les Trémouille : la dame de pique, le tarot et Olémoins. De merveilleux Noël en votre compagnie, de fabuleux cadeaux, des voyages en Norvège et à New York. Et évidemment les repas agités chez Papi et Mamie, que je remercie également de tout mon cœur

Vous m'avez accepté dans la famille et vous m'avez traitée comme tel, une Trémouille. Merci pour votre honnêteté, vos conseils, et d'être là aujourd'hui pour ce jour si important.

Croyez-moi je suis très fière de dire que je fais partie de cette famille. Merci les Trémouille, cela fait 6 ans que nous nous connaissons et j'espère ne jamais vous quitter.

Agathe, Mélanie Marou, Quentin Lucas Pierre Elliott : Mes choupettes, merci de m'avoir supporté pendant 6 ans, mes maladresses et mes petits oublis du quotidien, vous m'avez tellement aidé

On s'est soutenus pendant toutes les périodes, examens, (partiels...) et évidemment pour les post partiels. Je vous suis entièrement reconnaissante pour ces années d'études à vos côtés, Avec nos emplois du temps de ministre, on trouvera forcément le temps d'aller à Monza, voir un Grand Prix, parler Italien (Vero Quentin ?) et évidemment découvrir la gastronomie locale ! Merci les copains, rien n'aurait été pareil sans vous.

Mathilde : Ça remonte à quelques années nous aussi, deuxième PACES, tu m'as faite adopter par ta bande de copines, et même si on n'a pas toujours réussi à se voir, depuis 2 ans on peut dire qu'on ne se lâche pas. Toi en médecine, moi en pharmacie, et finalement de vraies meilleures amies, Je serai toujours là pour toi, ou pour Pixie évidemment, et je pense qu'à nos mariages respectifs on aura beaucoup d'anecdotes à se raconter. Merci à toi, même si je ne réponds à tes messages pendant quelques jours, je les vois et j'y pense pour y répondre quand j'ai le temps promis !

Thibaud et Laurie : Au début vous étiez juste des amis de Louis, et puis on a fini par devenir de vrais copains, On passe toujours de belles soirées avec vous et on ne s'ennuie jamais. Laurie je ne te remercierai jamais assez pour les séances de sport bitchage, les après-midi shopping bitchage les journées au lac bitchage et le soutien moral pendant un petit passage aux urgences. Une belle amitié qui ne bougera pas, merci beaucoup.

Ps : Votre chat est magnifique n'écoutez pas les rageux mais réduisez un tout petit peu la portions de croquettes je pense...

Lisa, Adèle, Sherine, Emma, Maellane, Judicia, Émilie, Sophie, Marie Laure, Pauline Mariaux, Pauline Rigodanzo et Diane,

Merci pour tout, une grande partie d'entre vous était là quand j'étais encore étudiante, vous m'avez formé avec énormément de bienveillance, vous êtes devenues de vraies amies proches avec le temps et je vous en suis extrêmement reconnaissantes. Merci de rendre ma vie au travail drôle, intéressante et moins stressante (ou presque). Merci de me faire confiance et surtout de me supporter moi et mes bêtises, je sais que ce n'est pas facile tous les jours.

Un grand merci à **Monsieur et Madame Bernardaud**, qui ont cru en moi et m'ont laissé une chance après mon diplôme. Merci pour votre bienveillance et votre confiance. `

Camille Sallée : Je te remercie d'avoir accepté de m'aider sur cette thèse. Ce stage en grossesse pathologique en 5^{ème} année m'a montré à quel point tu étais un excellent médecin mais surtout une très bonne professeure, tu m'as incluse dans ce stage tout comme les sages femmes et c'est également pour cela que j'ai été prise de passion pour la gynécologie-obstétrique. Merci beaucoup de ta disponibilité, et d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Je suis très fière d'avoir pu écrire cette thèse avec toi.

Marion Millot : Merci beaucoup d'avoir accepté de m'aider sur cette thèse, Merci pour votre disponibilité et votre confiance.

Je voulais remercier également le **professeur Courtioux**, d'avoir accepté d'être mon président de jury ainsi qu'**Edouard Fougère** d'avoir accepté de faire partie de mon jury

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 4.0 France** »

disponible en ligne <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>



Liste des abréviations

ACTH : Adreno Cortico Tropic Hormone

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide RiboNucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CO2 : Dioxyde de carbone

COP : Contraceptif oestro-progestatifs

COX : Cyclo-oxygénase

CYP : Cytochrome P

dPEI : Deep Pelvic Endométriosis Index

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ETP : Education Thérapeutique patient

EVA : Échelle visuelle analogique

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GH : Growth Hormone

IL : Interleukines

IMAO : Inhibiteur des mono-oxydase de type A

IRM : Image par résonance magnétique

IRSNa : Inhibiteur des récepteurs à la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LH : Luteinisante hormone

PEA : Pamliotoyléthanolamide

PMA : Procréation Médicalement Assistée

SIU : Système intra-utérins

TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

TNF : Tumor Nécrosis Factor

TSH : Thyroid stimulating Hormone

TVP : Thrombose veineuse profonde

Table des matières

Introduction.....	17
I. Rappels anatomiques et fonctionnels sur l'appareil génital féminin	18
I.1. Anatomie de l'appareil génital féminin	18
I.1.1. Positionnement des organes génitaux internes	18
I.1.2. L'utérus	19
I.1.3. Les trompes de Fallope	20
I.1.4. Ovaires.....	20
I.2. Innervation du petit bassin	21
II. Définition de l'endométriose.....	22
II.1. Définition clinique	22
II.2. Dysménorrhées et endométriose	22
III. Caractéristiques des lésions et diagnostic	23
III.1. Localisation :	23
III.2. Histologie :	26
Causes et conséquences de la maladie :	27
III.2.1. Causes de l'endométriose :	27
III.2.2. Conséquences sur la vie quotidienne et maladies associées	27
III.3. Diagnostic clinique et iconographique	28
III.3.1. Diagnostic clinique.....	28
III.3.2. Diagnostic iconographique	29
III.3.2.1. IRM pelvienne	29
III.3.2.2. L'échographie pelvienne	30
III.3.2.3. La chirurgie.....	31
Autres	31
III.3.2.4.....	31
IV. Traitement des différentes composantes de la maladie	33
IV.1. Composante hormonale.....	33
IV.1.1. Allopathie.....	35
IV.1.1.1. Les contraceptifs hormonaux	35
IV.1.1.1.1. Contraceptifs oestroprogestatifs (COP)	35
IV.1.1.1.2. Les Microprogestatifs.....	36
IV.1.1.1.3. Les Macroprogestatifs :	36

IV.1.1.1.4. Systèmes intra utérins (SIU) et implants contraceptifs	38
IV.1.1.1.5. Analogues de la GnRH	39
IV.1.2. Phytothérapie	40
IV.1.2.1. Le Gattilier (<i>Vitex agnus-castus</i>)	40
IV.1.2.2. L'achillée millefeuille	41
IV.1.2.3. L'alchémille	41
IV.2. La douleur et l'inflammation	42
IV.2.1. Allopathie	43
IV.2.1.1. Palier I	43
IV.2.1.1.1. Anti-inflammatoires :	43
IV.2.1.1.1.1. Acide acétylsalicylique (ASPIRINE®)	43
IV.2.1.1.1.2. Flurbiprofène (ANTADYS®)	44
IV.2.1.1.1.3. Acide méfénamique (PONSTYL®)	44
IV.2.1.1.1.4. Acide tiaprofénique (SURGAM®)	44
IV.2.1.1.1.5. Effets indésirables courants des AINS	44
IV.2.1.1.1.6. Paracétamol :	44
IV.2.1.1.1.7. Néfopam	44
IV.2.1.2. Palier II	45
IV.2.1.2.1. Le tramadol (ZAMUDOL, ZALDIAR, TOPALGIC, CONTRAMAL)	45
IV.2.1.2.2. La codéine (DICODIN)	45
IV.2.1.2.3. Poudre d'opium (IZALGI, LAMALINE)	46
IV.2.2. Phytothérapie	47
IV.2.2.1. La reine des près	47
Le Saule blanc	47
IV.2.2.2.	47
IV.2.2.3. Le Curcuma	48
IV.2.2.4. Camomille allemande ou Matricaire	49
IV.2.2.5. La Gaulthérie	49
Micronutrition	50
IV.2.3.	50
IV.2.3.1. Le palmitoylethanolamide (PEA)	50
IV.2.4. Douleurs neuropathiques	50
IV.2.4.1. Les antidépresseurs	50
IV.2.4.1.1. La duloxétine (CYMBALTA)	50

IV.2.4.1.2. Amitriptyline (LAROXYL)	51
IV.2.4.2. Les antiépileptiques	52
IV.2.4.2.1. La gabapentine (NEURONTIN)	52
IV.2.4.2.2. La prégabaline (LYRICA).....	52
IV.2.5. Prise en charge non médicamenteuse	53
IV.2.5.1. Le TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) et ETP (Éducation thérapeutique du patient)	53
IV.2.5.2. Éducation thérapeutique du patient et accompagnement au centre de la douleur.....	55
V. Cas clinique concret au comptoir et rôle du pharmacien.....	56
V.1. Mme X.....	56
V.1.1. Mise en situation au comptoir	57
V.2. Cas clinique numéro 2	61
V.2.1. Mme Y	61
V.2.1.1. Historique.....	61
V.2.1.2. Entretien avec le pharmacien et traitement	61
V.3. Cas clinique numéro 3	62
V.3.1. Mme Z, historique et traitement	62
VI. Conclusion	64
VII. Bibliographie	65
Annexes.....	74
Serment De Galien.....	85

Table des illustrations

Figure 1: Appareil reproducteur féminin	18
Figure 2 : Positionnement des organes génitaux féminins	18
Figure 3 : Schéma de la version de l'utérus	19
Figure 4: L'utérus et ses annexes.....	20
Figure 5 : Schéma du fonctionnement des hormones ovariennes et leur contrôle par l'hypophyse et l'hypothalamus	21
Figure 6 : Lésions d'endométriose superficielles.....	23
Figure 7 : Lésions d'endométrioses profondes.....	24
Figure 8 : Photographie d'un endométriome ovarien	25
Figure 9 : Coupe d'une lésion d'endométriose au niveau du péritoine.....	26
Figure 10 : Compartimentation des organes pelviens selon la DPEi.....	29
Figure 11 : Compartimentation des organes pelviens selon la DPEi.....	30
Figure 12 : Système hypothalamo-hypophysaire	33
Figure 13 : Variations hormonales pendant le cycle menstruel	34
Figure 14 : Structures chimiques de la progestérone (à gauche) et de la prégnénone (à droite).....	34
Figure 15 : Schéma de la molécule d'éthinylestradiol	35
Figure 16 : Schéma de la molécule de diénogest	36
Figure 17 : Représentation d'une molécule de médrogestone	37
Figure 18 : Molécule de rotundifurane	40
Figure 19 : Sélectivité COX-1 et COX-2 des différents anti-inflammatoires	43
Figure 20 : Photographie de la Reine des prés	47
Figure 21 : Planche botanique du Saule blanc.....	48
Figure 22 : Molécule de salicylate de méthyl.....	49
Figure 23 : Molécule de palmitoylethanolamide	50
Figure 24 : Photographie d'un TENS Eco 2.....	53
Figure 25 : Schéma expliquant un positionnement des électrodes pour les douleurs pelviennes	53
Figure 26 : Photographie d'une boîte de Gynedys Protect	59
Figure 27 : Photographie du ErgyFemina du laboratoire Nutergia	60

Table des tableaux

Introduction

L'endométriose est une maladie chronique provoquée par une prolifération de tissu semblable au tissu endométrial au niveau des organes environnant. (1)

Les symptômes ont été décrits pour la première fois en 1860 par un chirurgien Autrichien du nom de Karl Freiherr von Rokitansky (1804-1878). 80 ans plus tard Thomas Stephen Cullen décrivait avec plus de détails les lésions mais également les possibilités de traitement de l'endométriose profonde. (2) La symptomatologie comprend des douleurs importantes voire handicapantes pendant les règles et durant les rapports. On y retrouve aussi des troubles digestifs et urinaires. La maladie peut également être asymptomatique et de découverte fortuite souvent lors d'un projet de grossesse. Elle est systématiquement testée lors d'un projet de PMA. Il existe plusieurs facteurs de risques tel que des ménarches¹ précoces et des cycles courts. (4)

On estime que 10 % des femmes sont atteintes d'endométriose ce qui correspond à 1,5 millions de personnes en France. (1) L'INSERM estime que 40 % des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques sont en réalité atteintes d'endométriose. (1)

C'est une pathologie sous diagnostiquée, et nécessitant très souvent une analyse iconographique par un spécialiste de la maladie. Son diagnostic met en moyenne 7 ans. Ce délai est en grande partie dû à un manque d'information auprès des jeunes femmes sur les symptômes de cette dernière, mais également sur une idée reçue, y compris de la part de certains praticiens, que les dysménorrhées sont courantes et normales.

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de faire disparaître l'endométriose mais il existe des solutions pour contrôler les symptômes et ralentir l'évolution de la maladie. Cela comprend des traitement antalgiques, chirurgicaux, hormonaux mais également des traitements de phytothérapie et d'électrostimulation. Il est absolument indispensable qu'une bonne prise en charge soit mise en place pour éviter des retentissements, parfois très lourds sur la qualité de vie.

Cette thèse montre l'importance d'une prise en charge adaptée notamment à l'officine, lieu permettant aux patientes d'être conseillées sur la gestion de la douleur en l'absence de consultations avec un gynécologue ou une sage-femme. Il est également important de reconnaître les signes d'endométrioses pour pouvoir bien orienter la patiente.

Nous allons tout d'abord définir l'endométriose d'une façon clinique mais également histologique ainsi que sa prévalence au sein de la population. Nous parlerons également des causes potentielles de l'endométriose mais également des conséquences sur la fertilité, la thymie et les relations sociales. Dans un second temps nous évoquerons les moyens de diagnostic, leur fiabilité mais également les difficultés rencontrées par les professionnels de santé à poser un diagnostic. Nous parlerons ensuite des différents traitements vis-à-vis des principales composantes de la maladie telles que l'inflammation, la douleur, mais également le déséquilibre hormonal. Nous finirons par évoquer d'une façon pratique les conseils à donner au comptoir, les éléments de phytothérapie mais également les solutions antalgiques à la portée du pharmacien.

¹ Terme utilisé pour parler des règles.

I. Rappels anatomiques et fonctionnels sur l'appareil génital féminin

I.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

I.1.1. Positionnement des organes génitaux internes

L'appareil génital féminin est composé des organes reproducteurs internes (utérus, trompes de Fallope, ovaires, vagin avec le col de l'utérus) et des organes sexuels externes avec l'urètre, le clitoris, les petites et les grandes lèvres.

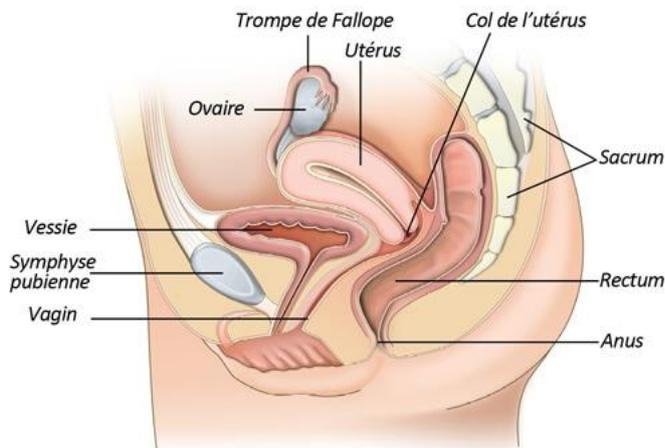


Figure 1: Appareil reproducteur féminin

Source : Hôpital de Paris Saint Joseph

On peut voir sur ce schéma (Figure 1) que l'utérus se positionne entre la vessie et le rectum, en position antéversée chez la plupart des femmes (80%). On retrouve aussi les trompes de Fallope et les ovaires de chaque côté, l'utérus lui, est relié au sacrum par les ligaments utérosacrés qui passent latéralement en direction du rectum. On distingue 2 types de cloisons : vésico-utérine (entre la vessie et l'utérus), et recto vaginale (entre le vagin et le rectum). La position de l'utérus est normalement antéversée, c'est-à-dire qu'il repose sur la vessie. Certaines femmes ont un utérus rétroversé qui repose donc contre le rectum.

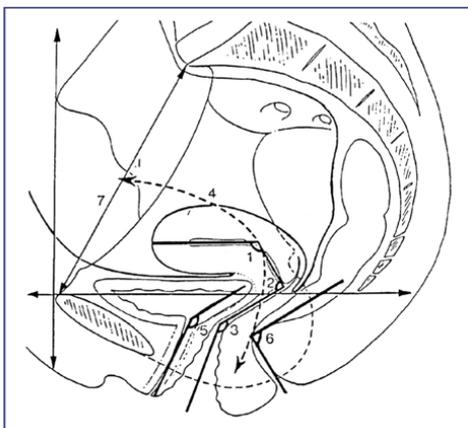


Figure 2 : Positionnement des organes génitaux féminins

Source : Urofrance

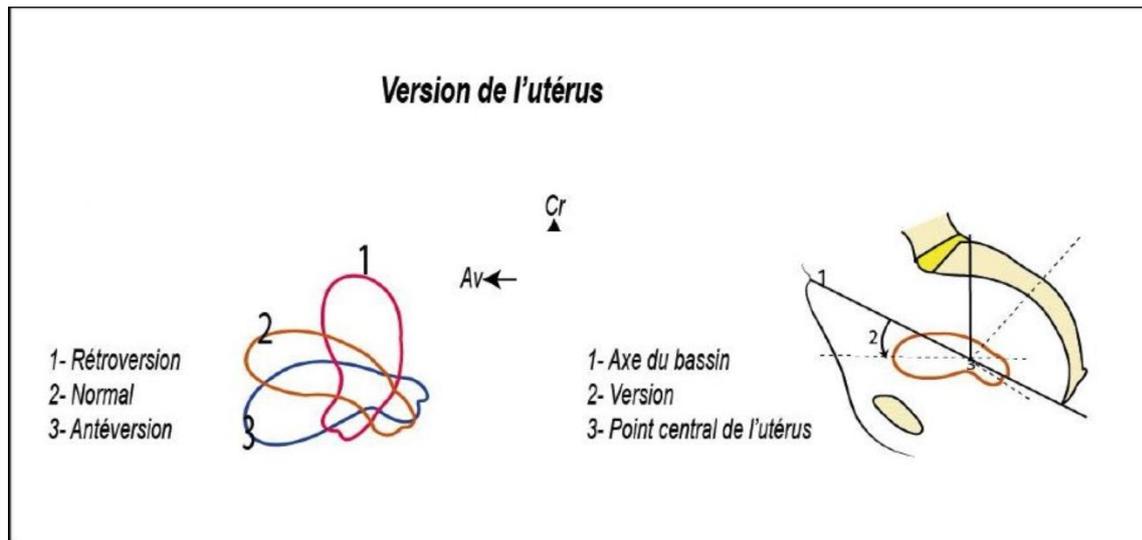


Figure 3 : Schéma de la version de l'utérus

Source : fmpm.uca.ma

I.1.2. L'utérus

L'utérus est un organe sous péritonéal et intra-péritonéal, il se trouve dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. Chez une femme adulte, l'utérus mesure entre 6 et 10 cm de longueur, de 2 à 4 cm d'épaisseur et 5 cm de largeur. (2)

L'utérus est composé de plusieurs couches distinctes ayant toutes un rôle différent, de l'intérieur à l'extérieur on retrouve la cavité utérine tapissée d'un épithélium malpighien et d'un épithélium cylindrique (correspondant à l'endomètre) puis le myomètre. Enfin une séreuse est présente contre le myomètre recouvrant le corps de l'utérus, l'isthme et la partie postérieure de la partie vaginale du col. Il est important de préciser qu'il existe un repli de péritoine, une couche de tissu séreuse, formant un repli entre le rectum et l'utérus constituant un cul de sac de Douglas. Il est palpable au toucher vaginal et peut être le lieu de douleur. Le péritoine va également former un cul de sac vésico-utérin en se plaçant entre la vessie et l'isthme. (2)

Il y a plusieurs ligaments permettant de relier l'utérus aux annexes et au vagin :

- **Le ligament de la trompe** (mésosalpinx) reliant la corne utérine à l'ovaire ;
- **Le ligament large** s'insérant de la paroi latérale du corps utérin vers la paroi latérale du petit bassin ;
- La lame sacro-recto-génito-vesico-pubienne ;
- **Le ligament utérosacré**, Il s'insère au niveau du col de l'utérus et finit sa course vers le rectum ;
- **Le ligament utéro-ovarien** commençant à l'angle latéral du corps utérin jusqu'à l'extrémité utérine de l'ovaire. (3)

L'utérus est aussi composé d'un fundus, la partie haute du corps de l'utérus, qui est convexe et rectiligne. Il se prolonge par les cornes utérines où viennent s'insérer les ligaments ronds et les ligaments propres de l'ovaires. Chaque corne utérine est prolongée par une trompe. (4)

On remarque aussi la présence du col de l'utérus relié à la cavité utérine par son orifice interne mais également relié au vagin par l'isthme de la cavité utérine. On appelle cet endroit l'orifice interne du col. (4)

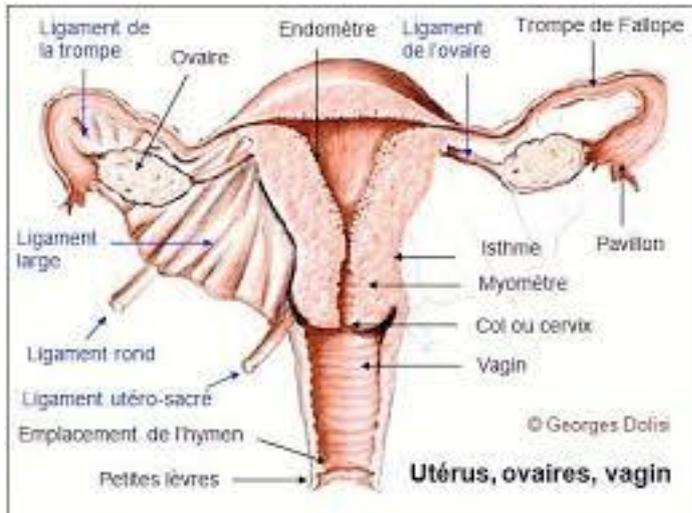


Figure 4: L'utérus et ses annexes

Source : fac.umc

I.1.3. Les trompes de Fallope

La trompe est raccordée à l'utérus par le mésosalpinx, c'est un conduit composé d'une musculature comportant 4 segments : un à la jonction avec l'utérus (la portion intra utérine), un correspondant à l'isthme et un à l'ampoule tubaire, dans laquelle est effectuée la fécondation. On retrouve le dernier segment comprenant l'infundibulum. Il comporte 10 à 15 franges, la plus longue est appelée frange ovarique, et est raccordée à l'ovaire. Les trompes permettent de transporter l'œuf fécondé jusque dans l'utérus. (5)

I.1.4. Ovaires

Les ovaires sont intrapéritonéaux, on les différencie des autres organes avoisinants par leur teinte blanc nacré. (5) Ils possèdent deux fonctions bien distinctes, la gamétogénèse, qui assure la croissance et la libération d'un ovocyte mature, et une fonction endocrinienne permettant la synthèse d'estradiol et de progestérone.

Au niveau histologique, on peut remarquer que l'ovaire est divisé en deux zones :

- La médulla au centre ;
- Le cortex, autrement appelé stroma ovarien, en périphérie dans lequel on retrouve les follicules en croissance.

Le cycle menstruel est régi par les hormones folliculostimulantes et les hormones lutéinisantes, respectivement la FSH et la LH. Elles sont toutes deux produites par l'hypophyse. La sécrétion de ces dernières est régulée par l'hypothalamus à travers la sécrétion de GNRH (Gonadotrophin Releasing Hormon). (6)

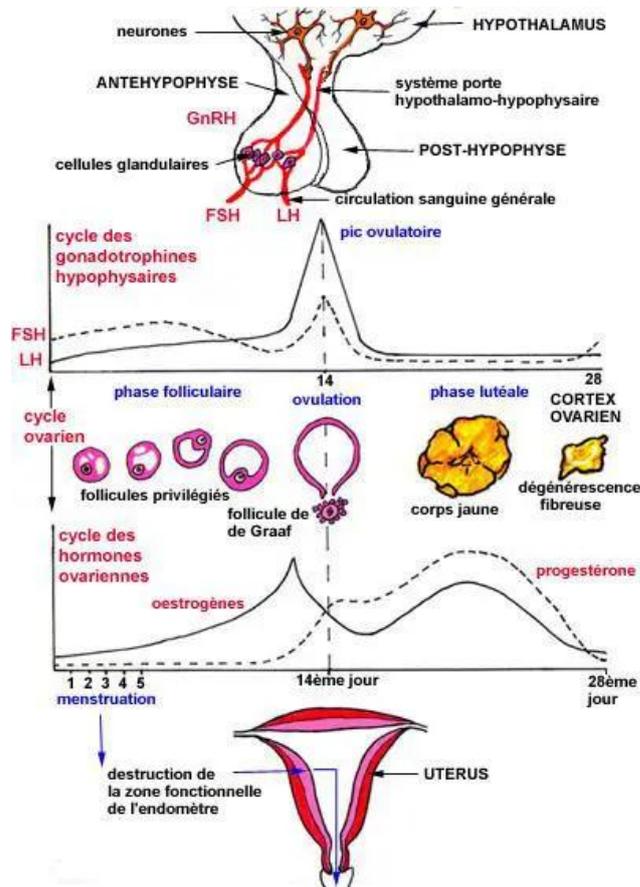


Figure 5 : Schéma du fonctionnement des hormones ovariennes et leur contrôle par l'hypophyse et l'hypothalamus
Source : CNGOF

On remarque sur ce schéma (Figure 5) un pic de LH et FSH au 14^{ème} jour, ainsi qu'un pic d'œstrogène 36h avant l'ovulation. Du 1^{er} jour au 14^{ème} jour du cycle, c'est la phase folliculaire avec maturation du follicule de de Graaf. Du 14^{ème} jour au 28^{ème} jour, c'est la phase lutéale avec transformation du follicule en corps jaune. (6)

Les menstruations sont provoquées par une chute de concentration d'hormone ovarienne que sont les œstrogènes et la progestérone. Cela est dû à la dégénérescence du corps jaune. Ce phénomène hormonal va provoquer la desquamation de l'endomètre, dont les fragments vont s'écouler jusque dans le vagin.

I.2. Innervation du petit bassin

Le petit bassin est un vrai carrefour nerveux. Il est innervé par 4 plexus au niveau de l'innervation consciente : le plexus lombaire, sacral, le plexus pudendal et le plexus coccygien. (7)

L'innervation inconsciente se compose de l'innervation parasympathique composée des rameaux ventraux de S2 à S4 et de l'innervation sympathique *via* le plexus hypogastrique supérieur et le nerf hypogastrique. Les deux systèmes se retrouvent pour former le plexus hypogastrique inférieur. (7)

II. Définition de l'endométriose

II.1. Définition clinique

L'endométriose se caractérise par la présence de tissu semblable au tissu endométrial au niveau d'autres organes. (8)

Sur le plan clinique, les symptômes associés comprennent des algies pelviennes aiguës, la plupart du temps observées durant les menstruations. Mais aussi des dysuries, des dyschésies (douleurs pelviennes à la défécation mais également diarrhées ou constipation), des dyspareunies profondes, de la fatigue chronique ou encore des algies pelviennes chroniques.

On peut citer également une forme d'endométriose nommé adénomyose. Elle correspond à de l'endométriose interne à l'utérus, et résulte d'une anomalie de la jonction entre le myomètre et l'endomètre laissant ce dernier infiltrer le myomètre. Histologiquement, on retrouve des glandes et du stroma endométrial dans le myomètre, ayant la même composition que celui de l'endométriose. (9)

II.2. Dysménorrhées et endométriose

L'endomètre va produire des prostaglandines qui sont des molécules pro-inflammatoires produites par l'utérus afin de favoriser l'expulsion de l'endomètre. Ces molécules sont des dérivés de l'acide arachidonique leur conférant des effets pro-inflammatoires mais également des effets pro-contractiles et vasoconstricteurs. Les douleurs menstruelles sont dues à une hyperproduction de prostaglandines et donc une hypercontractibilité du myomètre mais aussi une puissante vasoconstriction. Cela va provoquer une hypoxie des vaisseaux utérins et induire la sensation douloureuse. Le tabac agit de même en réduisant le diamètre des vaisseaux et en provoquant une hypoxie. (8) Des facteurs favorisants peuvent être retrouvés dans les dysménorrhées, tels que la position de l'utérus, ou encore un orifice cervical étroit. (9)

III. Caractéristiques des lésions et diagnostic

III.1. Localisation :

On classe actuellement l'endométriose d'après les recommandations du collège national des gynécologues et obstétriciens de France, en 3 catégories :

- **L'endométriose superficielle** : C'est une forme de la maladie se limitant uniquement aux espaces péritonéaux. (6)

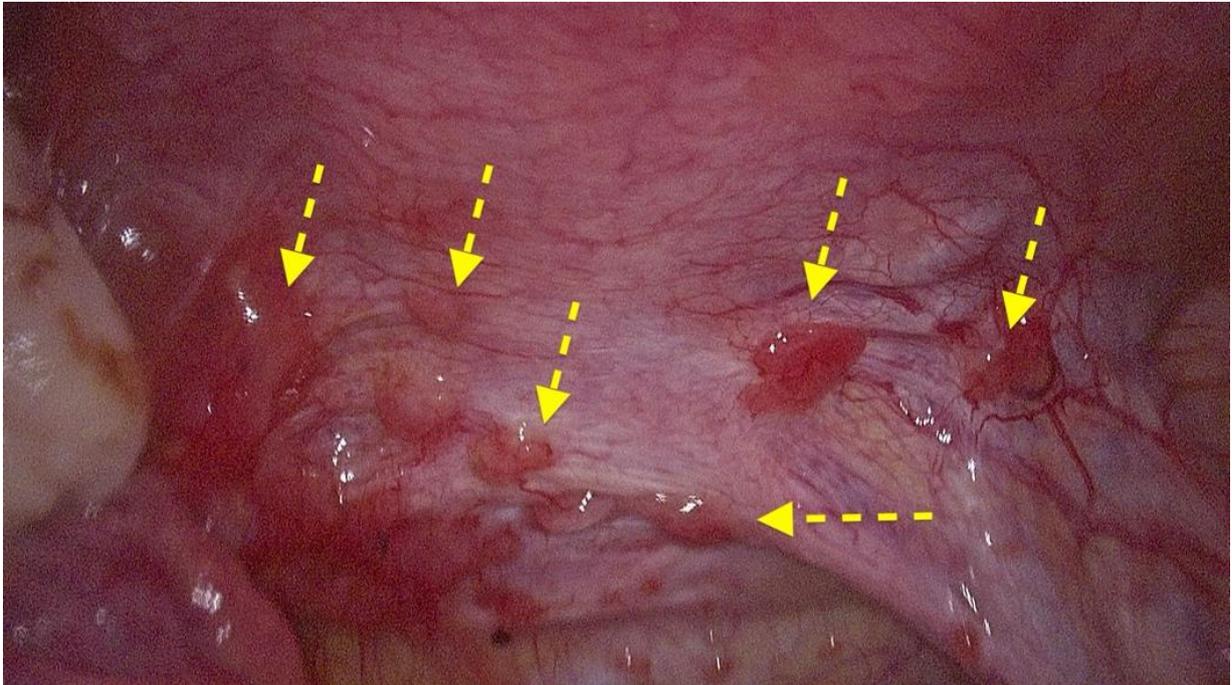


Figure 6 : Lésions d'endométriose superficielles

Source : Institutendométriose.com

Sur cette photographie (Figure 6), nous pouvons voir, désigné par les flèches jaunes, des lésions kystiques, inflammatoires et hémorragiques, qui semblent actives.

- **L'endométriose profonde** : On la définit comme une forme ayant infiltré à plus de 5 mm les organes environnants et ayant infiltré la musculature des organes abdomino-pelvien (vessie, rectum, colon, ligaments utérosacrés, trompes de Fallope). (10)

On différencie les atteintes profondes antérieures avec des adhérences ou nodules vésicaux ou salpingés par exemple, et les atteintes profondes postérieures avec une localisation rectale, colique et/ou grêlique.

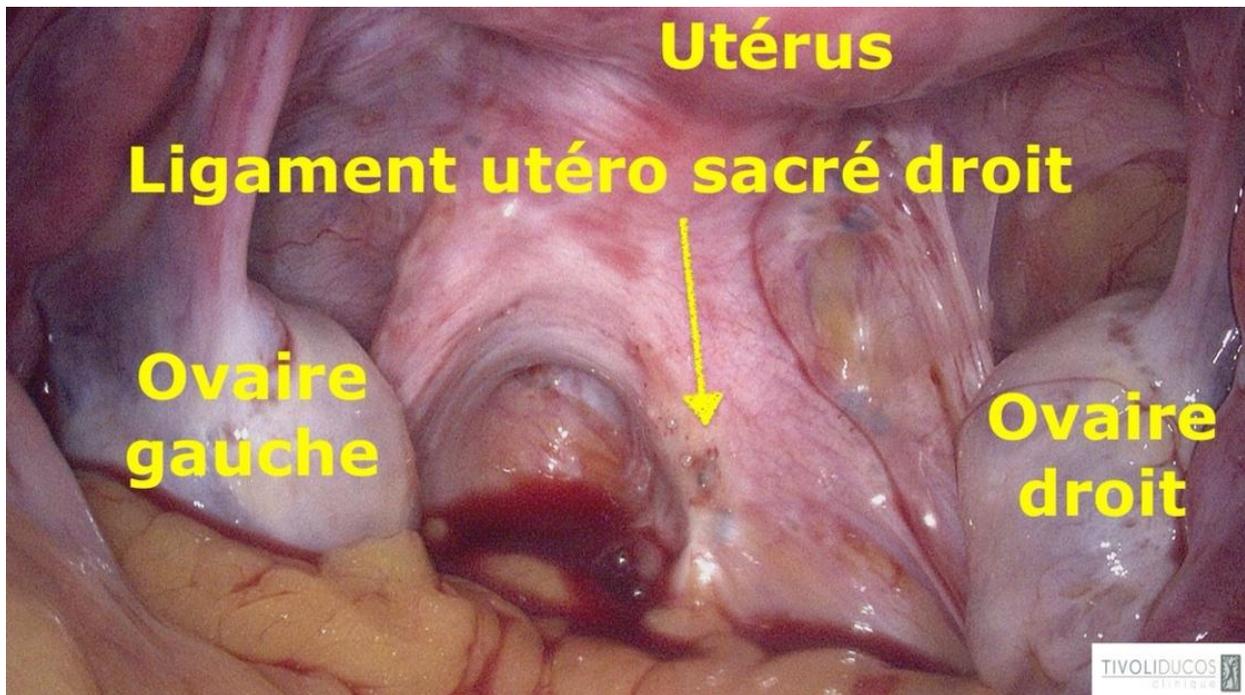


Figure 7 : Lésions d'endométrioses profondes

Source : Institutendométriose.com

Sur cette photographie (Figure 7), nous pouvons distinguer un nodule ayant infiltré le ligament utéro-sacré droit. Ces lésions sont de composition fibreuse, elles sont donc peu influencées par l'aménorrhée et donc peu hormonodépendantes. De plus leur exérèse est souvent plus difficile du fait de la proximité avec les autres organes et des structures nerveuses.

- **L'endométriose ovarienne** : C'est une forme touchant uniquement les ovaires et formant des endométriomes (kyste ovarien)

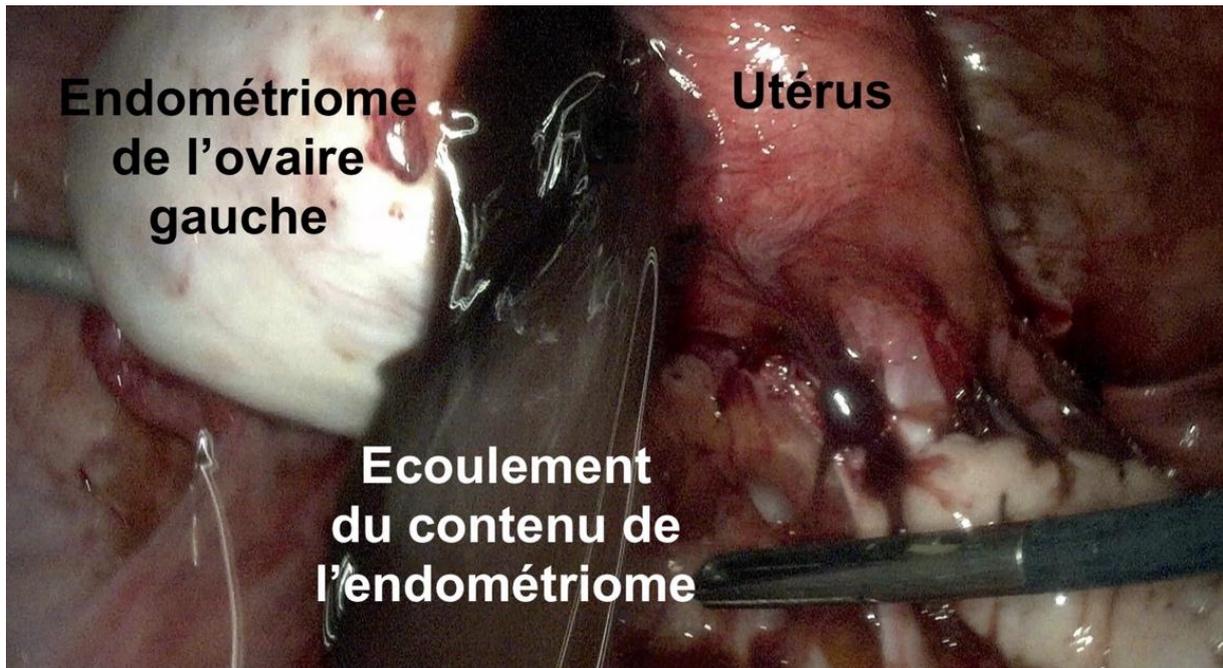


Figure 8 : Photographie d'un endométriome ovarien

Source : Institutendométriose.com

On peut voir que les deux structures en blanc sur les côtés droit et gauche de la photo (Figure 8) sont des ovaires, cependant celui de gauche présente une taille augmentée et contient un liquide noirâtre d'origine hémorragique, celui-ci indique la présence d'un endométriome ovarien.

Il n'y a aucune corrélation entre la localisation, la profondeur de l'atteinte et l'intensité de la douleur. C'est l'une des raisons pour laquelle on ne parle plus de stade d'endométriose. Il existe cependant une classification radiologique d'PEI (Deep pelvic endometriosis index) prenant en compte toutes les localisations des lésions d'endométriose profonde. Cette classification permet de prédire les possibles complications post opératoires. (11)

Les atteintes neuropathiques sont plus fréquentes que ce que l'on pourrait penser. Sur un sondage réalisé auprès d'une population de 59 femmes atteintes d'endométriose, 51 femmes décrivent des douleurs chroniques peu importe le cycle. De plus, 10 d'entre elles ont été diagnostiquées avec des douleurs neuropathiques, touchant essentiellement la jambe gauche avec une atteinte du nerf sciatique ou le nerf génito-fémoral par exemple. Ces douleurs s'expliquent par l'infiltration de lésions au niveau des fibres nerveuses, causant le phénomène douloureux. Elles peuvent également être dues à des complications après un acte chirurgical. Certaines localisations sont plus à même de causer ce genre de douleurs notamment au niveau des ligaments utérosacrés, réel carrefour nerveux.

III.2. Histologie :

Sur le plan histologique, l'endométriose se définit par la présence de nodules ou d'adhérences composés de glandes entourées de chorion cytogène. On trouve également du stroma. Ces deux structures sont très semblables à la composition de l'endomètre utérin.

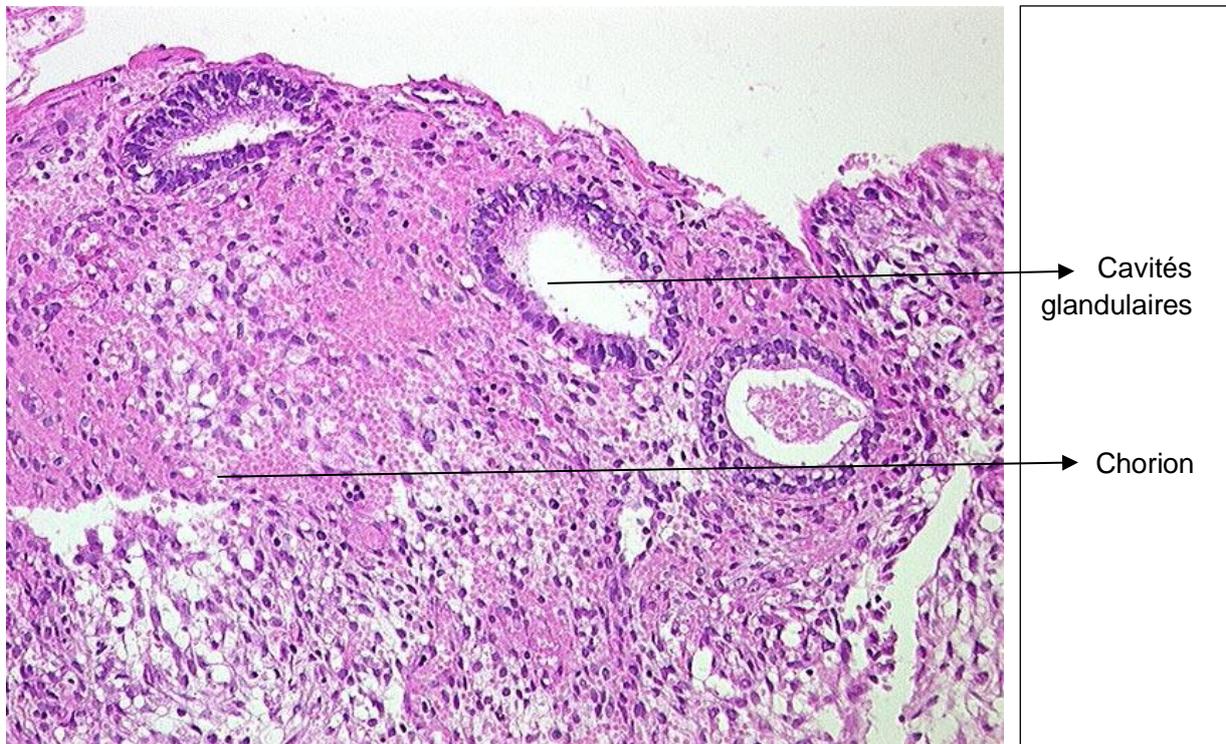


Figure 9 : Coupe d'une lésion d'endométriose au niveau du péritoine

Source : Pathorama

On peut voir (Figure 9) des cavités glandulaires parfois kystiques entourées de chorion cytogène, mais également des artères irrigant le tissu. Ces nodules sont donc de même composition histologique et possèdent également un fonctionnement similaire. En effet, ces tissus sont, de la même manière, sensibles aux œstrogènes et aux prostaglandines et peuvent également en produire. Les noyaux des cellules du stroma et de l'épithélium de l'endomètre possèdent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ils sont stimulés par leur production et permettent ainsi la préparation de l'endomètre pendant la phase proliférative et la phase sécrétoire. Cette similarité est importante au niveau physiopathologique puisque les adhérences vont subir les mêmes changements que l'endomètre utérin au cours du cycle menstruel. La production de prostaglandines va générer de l'inflammation et différents symptômes selon la localisation. (12)

Causes et conséquences de la maladie :

III.2.1. Causes de l'endométriose :

L'endométriose est une maladie multifactorielle pouvant résulter d'un impact environnemental, génétique, et peut être également influencée par l'apparition précoce des règles (ménarques précoces). (13) Elle est liée à la dérégulation de la production d'œstrogènes. Il y a cependant d'autres théories sur le développement de la maladie.

Les causes évoquées sont tout d'abord la théorie du reflux, ou théorie de l'implantation très longtemps citée comme cause de l'endométriose. Les différentes études ne permettent pas à ce jour de conclure sur sa véracité. Elle se définit par la remontée d'endomètre au niveau des trompes lors des règles et l'implantation de cellules endométriales au niveau des organes avoisinants tel que les trompes de Fallopes, les ovaires, le rectum, la vessie et les structures les reliant les uns avec les autres. (14) Il se crée alors pendant les règles des saignements intra-abdominaux et une inflammation des tissus pouvant aller jusqu'à la fibrose. L'inflammation est causée par l'activation des macrophages essayant de détruire les fragments d'endomètre. (13) La théorie du reflux n'est plus d'actualité car l'absence de règles ne permet pas de guérir l'endométriose, mais plutôt d'éviter les douleurs très intenses pendant cette période et d'éviter l'évolution des lésions, Cette théorie est également réfutée car elle n'explique pas les atteintes extra-pelviennes (diaphragmatiques, cérébrale ou pulmonaire).

Il y a une deuxième théorie, basée sur la capacité qu'a l'épithélium coelomique à se multiplier et devenir un tissu endométrial. Il faudrait alors prendre en compte les facteurs biochimique et immunologiques qui interviendrait dans cette métaplasie. (15)

Se rajoute à cela, une récente étude japonaise faite sur des macaques qui montrerait l'implication d'une bactérie, appelée *fusobacterium*, dans l'endométriose. Le tissu endométrial est constitué de fibroblastes, un type cellulaire permettant la cicatrisation. Il existe plusieurs types de fibroblastes, notamment les myofibroblastes qui jouent un rôle important dans l'endométriose. Ils vont produire une grande quantité de collagène et vont ainsi être impliqués dans le processus de fibrose. Ces cellules sont activées par un processus immunitaire ce qui laisse penser qu'un pathogène serait responsable de l'activation des fibroblastes en myofibroblastes. La bactérie passerait par voie orale, puis dans la circulation générale afin d'arriver dans l'utérus. Une étude a déterminé que plus de 64% des femmes atteintes d'endométriose serait revenues positives à la présence de *fusobacterium*. Pour traiter l'infection, le métronidazole aurait été efficace sur des souris, notamment pour diminuer la propagation des lésions internes. Un traitement antibiotique aurait fait régresser les lésions, cependant là encore, la différence entre humain et souris ne permet pas de conclure à une réelle implication de cette bactérie dans la maladie. (16)

III.2.2. Conséquences sur la vie quotidienne et maladies associées

L'endométriose est une maladie chronique, associée à des douleurs invalidantes pour nombre de femmes. La douleur, parfois quotidienne, engendre une baisse de la qualité de vie. L'inflammation chronique ainsi que les douleurs quotidiennes provoquent une fatigue durable, ce qui influe beaucoup sur le moral. 8 personnes sur 10 atteintes d'endométriose présentent des symptômes de dépression et d'anxiété, voire une perte d'intérêt pour des activités auparavant intéressantes, une difficulté à se concentrer ainsi que des troubles du sommeil et de la fatigue.

Ces symptômes liés à l'endométriose tels que les problèmes digestifs ou urinaires ou encore les douleurs pendant les rapports peuvent dégrader la qualité de vie et induire des relations sociales ou sexuelles difficiles. Les problèmes digestifs avec l'alternance constipation/diarrhées, les douleurs abdominales, avec parfois même un syndrome de l'intestin irritable, provoquent un gonflement de la paroi abdominale et donc un inconfort. On appelle vulgairement ce gonflement de l'abdomen en période de règles ou pendant une crise d'endométriose, « l'endobelly », ce qui provoque une déformation de l'image de soi et participe aux symptômes de dépression.

Une autre conséquence de l'endométriose sont les effets secondaires des médicaments. Parmi les plus fréquents, la prise de poids. En cause, les traitements hormonaux et plus particulièrement les œstrogènes et la progestérone. Dans les traitements provoquant une ménopause artificielle, les taux d'œstrogènes et de progestérone sont très bas. Ce manque hormonal va induire une augmentation de l'appétit et donc souvent une prise de poids. Pour pallier à cet effet indésirable au cours de ces traitements, on utilise une *add back thérapie* contenant un œstrogène et de la progestérone ce qui permet réduire leur fréquence. La prise de poids peut-être également due au changement de rythme de vie. L'effet des douleurs et des troubles digestifs peut induire une sédentarité plus importante et donc une dépense calorique moins importante. Les traitements hormonaux augmentent aussi la fréquence des troubles de l'humeur et l'anxiété, mais provoquent également un risque de sécheresse vaginale, de bouffées de chaleur ou encore d'une baisse de la libido.

III.3. Diagnostic clinique et iconographique

III.3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'endométriose repose sur plusieurs examens. Tout d'abord l'examen clinique passe par une anamnèse réalisée par le praticien afin d'orienter son diagnostic. On retrouve en premier lieu, les dysménorrhées importantes n'étant pas soulagées par les antalgiques de palier I et étant perçues à au moins 8 sur 10 sur l'échelle de douleur (EVA) (0 étant l'absence de douleur et 10 la pire des douleurs). Les douleurs sont alors considérées comme handicapantes puisqu'elles requièrent une prise en charge importante. (9)

On peut aussi retrouver à l'examen clinique des dyspareunies (douleurs pendant les rapports) mais également des dysuries avec des douleurs abdomino-pelviennes et parfois même une hématurie à la miction. On remarque aussi des douleurs à la défécation, des troubles du transit : diarrhées ou constipation avec une prédominance cataméniale.

Il est également possible de faire un toucher vaginal permettant de mettre en évidence plusieurs localisations. Par exemple la présence de lésions au niveau du cul de sac de Douglas, peut-être palpé au toucher vaginal. Le cul de sac est alors dur et sensible et permet d'orienter le diagnostic vers un nodule, nécessitant une confirmation par IRM ou échographie transvaginale. (18) On peut également retrouver des « lésions bleutées au speculum ou la palpation des nodules au niveau des ligaments utérosacrés ». (8) On peut également faire un toucher rectal si l'on suspecte une infiltration de la cloison recto-vaginale ou des paramètres.

On ne recherche pas l'endométriose en premier diagnostic avec comme seul argument les dysménorrhées, il faut qu'il y ait d'autres symptômes associés qui puissent corroborer l'hypothèse de l'endométriose. On pense tout d'abord à des dysménorrhées primaires, et si les douleurs persistent malgré les antalgiques de palier I et que d'autres éléments cliniques font penser à une endométriose.

Il sera décidé d'effectuer une recherche d'endométriose, en premier lieu par échographie pelvienne et endovaginale puis par IRM pour déceler des lésions profondes. (9)

III.3.2. Diagnostic iconographique

Les différents examens qui peuvent être effectués sont l'IRM pelvienne, l'échographie pelvienne, l'échographie trans-vaginale et transrectale et la coelioscopie. Ces différentes techniques sont plus ou moins sensibles et spécifiques en fonctions des différentes atteintes

III.3.2.1. IRM pelvienne

Cette technique est plus sensible que spécifique pour la détection des lésions profondes. Avec 95 % de sensibilité, elle permet d'infirmar la présence d'endométriose profonde. Néanmoins, la présence de lésions ne permet pas de connaître leur nature exacte et de conclure à un diagnostic. (3) Pour augmenter la sensibilité de l'examen par IRM, il peut être proposé à la patiente d'effectuer un balisage vaginal et rectal grâce à du gel d'échographie. On recherche ensuite la présence d'endométriose profonde sous péritonéale, avec une atteinte des ligaments utérosacrés, de la cloison recto-vaginale, du cul de sac de Douglas ou encore une atteinte digestive, de l'intestin grêle ou de la charnière recto-sigmoïdienne. On peut décrire ensuite une atteinte des paramètres et engainement ou non des uretères et des artères utérines. Il convient également de préciser s'il existe un engainement des différentes artères et de certains nerfs.

Cela est important à préciser puisque si la patiente vient à subir une opération, il existera un risque plus important de complications post opératoires qui peuvent être prévues par la dPEI. (3) Cette méthode divise le pelvis en neuf compartiments avec deux séparations horizontales sur un plan transversale du pelvis avec une séparation entre l'utérus et la vessie et entre l'utérus et le rectum. (11)

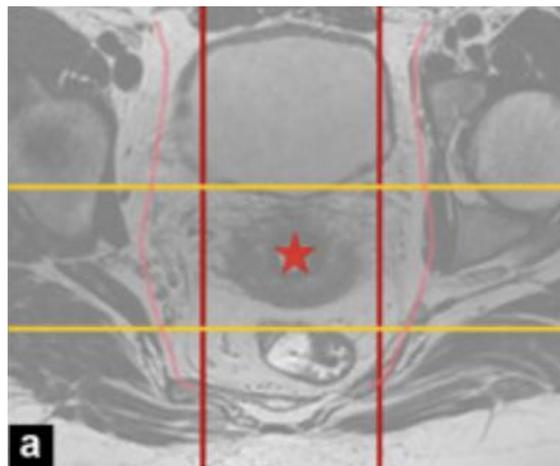


Figure 10 : Compartmentation des organes pelviens selon la DPEi

Source : Science direct

Par exemple, l'étoile rouge correspond au compartiment central médian, ce compartiment comprend l'utérus, le torus, les ligaments utérosacrés et le vagin. (11)

Il existe également :

- Le compartiment postéro central comprenant le rectosigmoïde ;
- Le compartiment antérocentral avec le cul de sac présent entre la vessie et l'utérus ;
- Le compartiment médiolatéral comprenant paramètres et uretères ;
- Le compartiment postérolatéral avec les ligaments utérosacrés distaux et la lame sacro-génito-rectopubienne. (11)

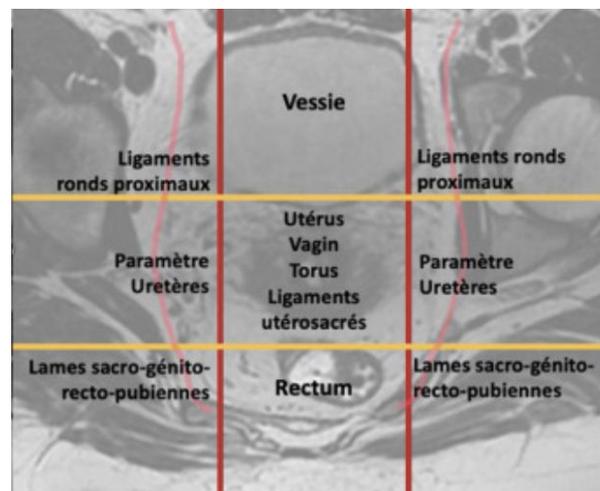


Figure 11 : Compartimentation des organes pelviens selon la DPEi

Source : Science direct

Si 2 compartiments ou moins sont touchés, on parle d'atteinte minime, s'il y a 3 ou 4 compartiments atteints, l'atteinte est considérée comme modérée, si 5 compartiments sont atteints on parle d'atteinte extensive. (11)

III.3.2.2. L'échographie pelvienne

L'échographie pelvienne faite par un spécialiste présente une très bonne sensibilité mais n'est pas aussi performante que l'IRM pelvienne pour les atteintes de la cloison recto-vaginale et les atteintes digestives. Pour les lésions superficielles, l'échographie pelvienne et l'échographie endovaginale sont plus sensibles et spécifiques que l'IRM. En effet, il est très difficile de détecter des lésions superficielles à l'IRM, alors qu'elles sont tout à fait à même de provoquer des douleurs importantes. (11)

Pour l'IRM et l'échographie, on recherche une endométriose annexielle ce qui revient à identifier un endométriome ovarien et une endométriose tubaire, il convient ainsi de donner la taille mais également la latéralisation. On donne également la position des ovaires par rapport à la fossette ovarienne et à l'utérus car elle reflète la présence ou non d'adhérences ou la présence de follicules leur nombre. (3)

III.3.2.3. La chirurgie

La chirurgie et par conséquent l'analyse histologique liée, est la seule façon de conclure définitivement à une endométriose. Cette option est considérée si l'examen clinique oriente vers une endométriose mais que les techniques iconographiques sont toutes revenues négatives.

La technique utilisée est la coelioscopie. Elle permet une ablation des lésions de la façon la moins invasive possible mais elle reste tout de même traumatique pour la patiente. Cependant la technique doit être adaptée à la sévérité du cas. Dans la plupart des cas, le chirurgien effectue trois incisions, une au-dessus du pubis, une au niveau de la fosse iliaque droite ou gauche et une au niveau du nombril. Cela permet de passer les instruments nécessaires à l'ablation des lésions mais également les caméras utilisées pour se repérer dans le pelvis. Pour une meilleure visibilité, le chirurgien gonfle d'abdomen avec du CO₂. Cette technique permet l'exérèse des lésions mais également de confirmer le diagnostic puisque des prélèvements sont effectués pendant la coelioscopie. La chirurgie est envisagée en dernière intention pour des cas d'infertilité ou quand tous les autres traitements ont échoué. La principale raison est le fait que cette technique soit invasive même si cela reste moins important grâce à la coelioscopie. Elle présente aussi des risques de complications post-opératoires surtout si certaines structures telles que les uretères ou encore le rectum sont touchées. (19)

Les complications possibles peuvent être très handicapantes comme le risque de stomie digestive ou alors d'auto-sondage vésicale. Ce risque est d'autant plus à considérer qu'il est pris chez des patientes qui sont souvent assez jeunes. Il y a également un risque de récurrence. En effet dans les 10 ans qui suivent la procédure chirurgicale le taux de récurrence s'élève à peu près à 28 % ce qui ne confère pas à cette option un caractère définitif. La chirurgie se pratique en complément de méthodes médicamenteuses afin de minorer ce risque de récurrence.

III.3.2.4. Autres

En Suisse et bientôt dans d'autres pays européens, une nouvelle technique de diagnostic sous forme de test salivaire va être proposée. Elle se base sur une méthode de détection de micro-ARN. Elle est déjà utilisée dans d'autres domaines comme l'oncologie et les maladies neurodégénératives. Les micro-ARN sont des brins simples d'ARN non codants composés d'une vingtaine de nucléotides, et pouvant se lier à leur partie complémentaire d'ARN messager afin de réguler la transcription et la dégradation des gènes. (20)

2561 miARN ont été identifiés comme étant impliqués à l'endométriose. Ce nombre a été ramené à 109 qui particulièrement marqués dans cette pathologie. Il faut rester prudent sur l'association entre ces miARN et l'endométriose, il se peut que les miARN recensés soient compatibles avec une inflammation chronique. Les essais cliniques se sont faits sur 200 échantillons de salive de femmes ayant des douleurs pelviennes chroniques ce qui laissait suggérer une endométriose. La sensibilité du test est de 96,7 %, ce qui veut dire que sur 100 femmes atteintes d'endométriose et dont le diagnostic a été établi via IRM ou coelioscopie exploratrice, environ 96 ont été diagnostiquées positives par le test. (21)

La spécificité est de 100%, ce qui signifie que la totalité des tests négatifs étaient réellement négatifs, les tests provenaient de femmes n'ayant pas d'endométriose. Pour le diagnostic par IRM, les images ont été confirmés par deux radiologues experts et pour la coelioscopie, la confirmation du diagnostic s'est faite par histologie. Ce test est proposé en remboursement dans le cas d'une étude dans 80 centres hospitaliers de l'hexagone. Il a, de ce fait, reçu un avis favorable pour une prise en charge précoce et dérogatoire des dispositifs médicaux innovants. (22)

IV. Traitement des différentes composantes de la maladie

IV.1. Composante hormonale

Il existe une grande composante hormonale dans l'endométriose. Les lésions se comportent comme de l'endomètre du fait de leurs similitudes histologiques, elles sont donc sensibles aux hormones sexuelles telles que les œstrogènes et la progestérone. À chaque cycle menstruel, les lésions vont donc proliférer et saigner dans la cavité abdominale créant un phénomène inflammatoire, et donc des douleurs. Pour essayer de contenir ce phénomène, on utilise des méthodes contraceptives hormonales permettant de mettre au repos le cycle menstruel et donc les lésions. (1)

Cependant il faut garder en tête qu'aucune méthode, qu'elle soit hormonale, provenant de la phytothérapie ou antalgique, ne constitue un vrai traitement. Aucune de ces méthodes ne permet avec certitude une guérison complète, y compris la méthode chirurgicale. Ils permettent de limiter la progression de la maladie avec, pour certains médicaments, une diminution de la taille des lésions mais en aucun cas une guérison.

Pour aborder cette partie il faut faire un rappel sur le fonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire.

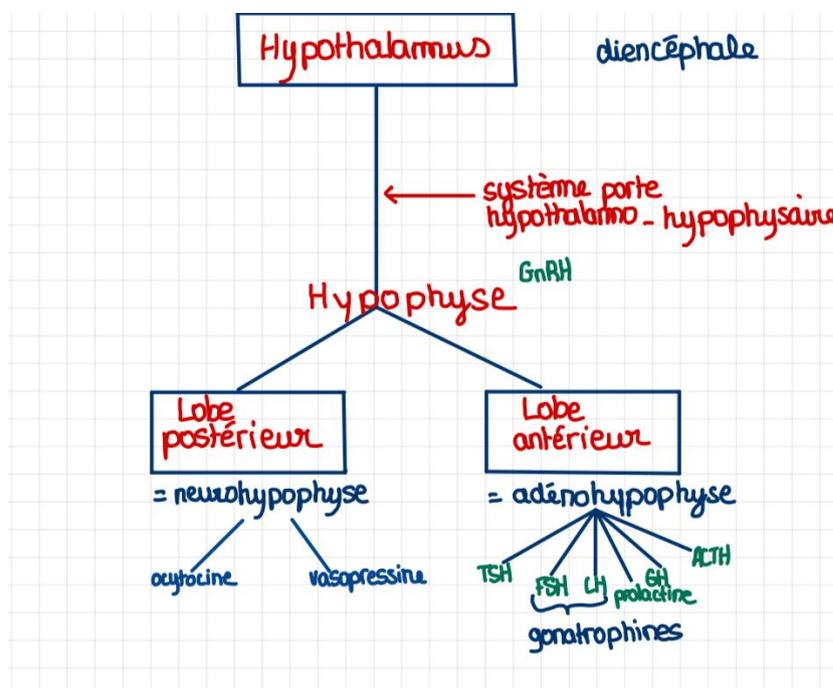


Figure 12 : Système hypothalamo-hypophysaire

Sur ce schéma (Figure 12), on peut voir une première glande endocrine, l'hypothalamus, situé dans le diencephale et fait partie du plancher du 3^{ème} ventricule. Il est relié par un système porte à la deuxième glande endocrine, l'hypophyse. Cette dernière est divisée en 2 parties. Le lobe postérieur (ou neurohypophyse) est constitué de multiples axones qui fabriquent des granulations produisant l'ocytocine et la vasopressine. Le lobe antérieur (ou adénohypophyse) est, lui, responsable de la production de multiples hormones telles que la TSH, la FSH, la LH, la GH et l'ACTH. (23)

L'hypothalamus et l'hypophyse sont étroitement liés, car la sécrétion de ces hormones est régie par la sécrétion de GnRH. Cette sécrétion est pulsatile, elle permet aux cellules gonadotropes régissant la production de LH et de FSH d'effectuer leur tâche. (24)

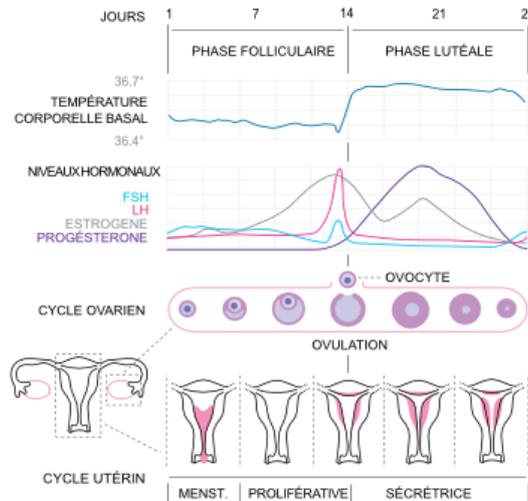


Figure 13 : Variations hormonales pendant le cycle menstruel

Source : CNGOF

Selon le moment du cycle la LH et la FSH vont activer la production d'œstrogènes. Celles-ci ne sont pas produites en grande quantité pendant la phase folliculaire et la phase lutéale c'est-à-dire les périodes précédant et suivant l'ovulation. Pendant ces deux périodes, le taux d'œstrogènes exerce un rétrocontrôle négatif, ce qui fait diminuer la production de LH et de FSH faisant à son tour diminuer la production de GnRH.

Pendant l'ovulation il y a un pic d'œstrogènes grâce à la libération du follicule de de Graaf provoquant un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela se traduit par une augmentation de la production de GnRH et donc de LH et de FSH. Les contraceptifs et les méthodes de ménopause artificielle vont donc agir sur cet axe en inhibant la sécrétion des gonadotrophines et en ralentissant la sécrétion de GnRH. Il faut également rappeler la structure de la progestérone et des œstrogènes (estradiol, estriol, et estrone). Ce sont deux hormones faisant partie de la classe des stéroïdes. La progestérone dérive de la prégnénolone, un précurseur possédant une grande analogie chimique avec les stéroïdes.

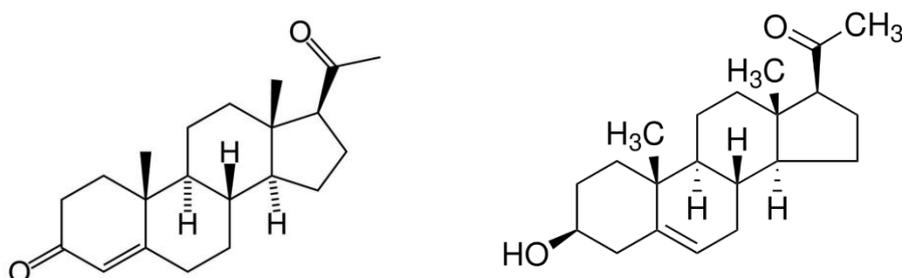


Figure 14 : Structures chimiques de la progestérone (à gauche) et de la prégnénolone (à droite)

Source : Futura-science et Sigma-Aldrich®

IV.1.1. Allopathie

IV.1.1.1. Les contraceptifs hormonaux

Il existe plusieurs types de contraceptifs hormonaux, qui permettent d'éviter l'ovulation pour certains. Il existe également d'autres actions notamment sur l'endomètre ou encore sur la glaire cervicale. Les contraceptifs hormonaux représentent une grande partie de la prise en charge, car ils permettent d'éviter les règles mais aussi pour quelques-uns d'éviter les effets des œstrogènes sur les lésions.

IV.1.1.1.1. Contraceptifs oestroprogestatifs (COP)

Nous avons vu que les lésions d'endométrioses sont sensibles aux œstrogènes. Ainsi, les COP sont considérés comme un traitement de première intention avec le SIU. (8) La présence d'œstrogènes en petite quantité permet de mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc d'éviter une production endogène d'œstrogènes et d'empêcher l'ovulation. Dans le cas de l'endométriose, les COP sont pris en continu pour ne pas provoquer de règles. En effet, une pilule oestro-progestative est normalement prise 21 jours sur 28, les plaquettes sont faites de telle sorte que 7 comprimés soient des placébos ou parfois ne sont même pas présents dans la plaquette.

Les COP sont classés en générations, le classement dépend du progestatif associé avec l'œstrogène. L'éthinylestradiol est un œstrogène de synthèse dérivé de l'œstradiol. Il est utilisé dans des pilules mini dosées tel qu'OPTILOVA®, OPTIDRIL®, ou MINIDRIL®.

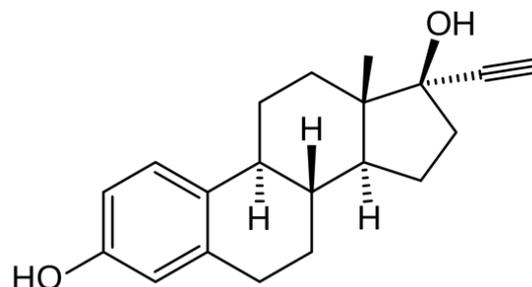


Figure 15 : Schéma de la molécule d'éthinylestradiol
Source : Wikipédia

Il existe cependant des contre-indications à son utilisation. Il s'agit majoritairement de facteurs de risques cardiovasculaires tels que la survenue d'évènements thrombo-embolique artériels ou veineux au cours du traitement. Il est déconseillé aux femmes présentant des facteurs de risques cardio-vasculaires tels que le tabac, l'âge, ou l'obésité d'utiliser une COP. En effet, après 40 ans, le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) augmente. Plus de 90 % des TVP se manifestent après 40 ans. Si une femme cumule au moins deux de ces facteurs il est alors plus prudent de proposer une contraception microprogestative. (25,26)

IV.1.1.1.2. Les Microprogestatifs

On trouve dans cette catégorie, les pilules microdosées avec du désogestrel. On la retrouve dans la spécialité CERAZETTE® dosée à 75 microgrammes. Dans le groupe générique, on retrouve l'OPTIMIZETTE®, ou ANTIGONE® par exemple. (27) On retrouve aussi la pilule MICROVAL®, une autre pilule microdosée à seulement 30 microgrammes de lévonorgestrel. (28) Cette dernière ne permet pas un blocage de l'ovulation, le dosage de lévonorgestrel n'étant pas assez important pour bloquer le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les progestatifs contenant du désogestrel permettent un meilleur blocage de l'ovulation. (29)

Ces deux types de pilules permettent de stopper le cycle, et donc d'arrêter l'arrivée des règles. Elles doivent être prises sans interruption en enchainant les plaquettes.

Depuis 2020, on voit apparaître une nouvelle pilule microprogestative, SLINDA®, composée de drospirénone, un progestatif possédant une action anti-androgénique et également plus proche de la progestérone naturelle. La posologie est un peu différente des autres microprogestatifs. La patiente doit prendre 24 comprimés actifs et 4 comprimés inactifs. Elle est contre indiquée dans le cas d'accidents thrombo-emboliques en cours ou de cancer hormono-dépendant. (30)

Il existe également des effets indésirables liés à la prise de ces contraceptions comme la modification de l'humeur, des nausées, une prise de poids, de l'acné, des céphalées. Ces effets indésirables sont moins présents chez les patientes traitées par SLINDA®, du fait de son action anti-androgénique. (30) Cette classe de microprogestatifs permet aussi de réduire les saignements au niveau des lésions et donc de stopper l'évolution de celles-ci. (31)

Il existe également d'autres types de molécules ayant une AMM pour le traitement de l'endométriose, ce sont des macroprogestatifs, ils n'ont cependant pas l'AMM pour l'action contraceptive.

IV.1.1.1.3. Les Macroprogestatifs :

- Le Diénogest

C'est une molécule dérivée de la progestérone. On voit sur la figure 16 que la similitude avec la molécule de progestérone est flagrante (cf Figure 14). Les différences sont d'abord la présence d'une double liaison sur le carbone 13 à la place d'un groupement méthyle (CH₃) ainsi que la fonction nitrile sur le noyau D.

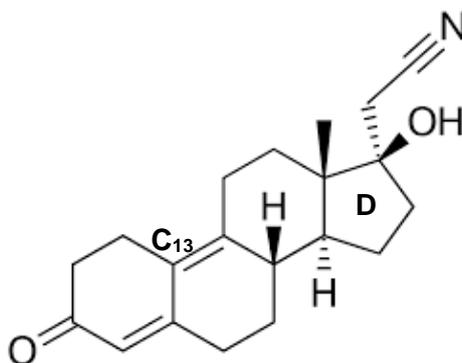


Figure 16 : Schéma de la molécule de diénogest

Source : Wikipédia

Ceci explique la possibilité que le diénogest se lie aux récepteurs de la progestérone. Elle est présentée à la dose de 2 mg ce qui en fait un macroprogestatif. Les génériques ENDOVELA® et SAWIS GE® sont remboursés à l'instar de la spécialité VISANNE®.

Cette molécule a démontré son efficacité, puisque après 3 mois de traitement, on a noté une diminution de 50 % des douleurs pelviennes chez 37,3 % des patientes sous diénogest contre 19,8 % pour le placebo. On peut également constater une diminution de la taille des lésions au bout de 6 mois de traitement. Ce traitement n'est pas indiqué comme contraceptif, même s'il provoque une anovulation du fait de la haute dose de progestérone. Elle est aussi contre indiquée dans le cas de troubles thrombo-emboliques en cours. De plus l'utilisation de diénogest par des populations entre 12 et 18 ans montre une baisse de la densité osseuse, ce qui peut provoquer à l'âge adulte un risque accru d'ostéoporose et donc de fracture. (33)

- **Le DUPHASTON®**

Le DUPHASTON® contient de la dydrogestérone dosée à 10 mg. Les indications comprennent les irrégularités menstruelles, l'endométriose, les dysménorrhées, la ménopause et les mastopathies bénignes. La posologie dans le cas de l'endométriose est de 3 comprimés par jour de façon discontinue du 5^{ème} au 25^{ème} jour. (34)

Le traitement par DUPHASTON® est contre indiqué en cas de tumeurs qui sont sensibles à la progestérone telles que les méningiomes ainsi qu'en cas de saignement vaginal d'origine inconnue. (34)

- **La COLPRONE®**

Comme autre macroprogestatif, on peut citer la médrogestone (COLPRONE®). Elle est indiquée dans plusieurs autres pathologies notamment les fibromes, les dysménorrhées, mais également les symptômes dus à la préménopause. (35)

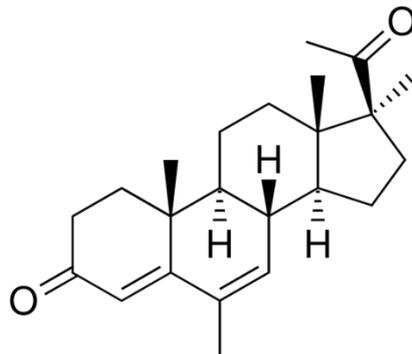


Figure 17 : Représentation d'une molécule de médrogestone

Source : Wikipédia

La posologie pour le traitement de l'endométriose est d'1 à 3 comprimés du 5^{ème} jour au 25^{ème} jour, il peut également se prendre en continu. Il existe cependant quelques précautions concernant le traitement prolongé par médrogestone, notamment l'apparition de méningiomes. Ce sont des tumeurs souvent bénignes qui se développent au niveau des méninges. On retrouve aussi une contre-indication en cas d'antécédents de pathologies thrombo-emboliques ou de trouble intercurrent. Le traitement par dérivé de la progestérone est également contre indiqué en cas de dysfonctionnement hépatique. (35)

- LUTÉRAN®

L'acétate de chlormadinone, présent dans la spécialité LUTERAN®, possède les mêmes indications que la COLPRONE®. La posologie dans le cas d'endométriose est d'un comprimé de 10 mg par jour en continu. (36)

Il est également concerné par le risque de méningiome, or pour le LUTERAN®, il y a une procédure de prescription et de délivrance particulières. Tout d'abord le prescripteur doit remettre à la patiente une notice d'information sur le risque de méningiome dans le cas d'une prescription de moins d'une année. En effet le risque de méningiome est faible pour des traitements de moins d'un an. Pour les traitements plus longs, la patiente doit montrer au pharmacien une attestation annuelle signée par le médecin et elle-même notifiant de la prise en compte des risques de méningiomes. (37) De plus il est important de réévaluer le traitement chaque année et surtout d'effectuer une IRM cérébrale devant des signes évoquant un méningiome (maux de tête, trouble du langage de la mémoire etc...). (38)

Il existe également un effet non négligeable de la progestérone sur le myomètre. En effet, les dysménorrhées sont dues à une sécrétion excessive de prostaglandines. La progestérone va avoir un effet tocolytique autrement dit « anti-contractile » ce qui va réduire les contractions du myomètre et donc améliorer les douleurs menstruelles. (39)

IV.1.1.1.4. Systèmes intra utérins (SIU) et implants contraceptifs

Hormis la voie orale, la progestérone peut se retrouver sous d'autres formes telles que le SIU plus communément appelé le « stérilet » ainsi que l'implant contraceptif. Ces deux méthodes permettent également de supprimer les règles et donc, tout comme les contraceptifs par voie orale, de freiner l'évolution de l'endométriose.

Il existe plusieurs types de SIU, ceux que l'on va aborder utilisent comme molécule le lévonorgestrel.

- Le MIRENA®

C'est un SIU qui est dosé à 52 mg (soit 20 microgrammes par 24h) qui se garde 5 à 8 ans une fois placé. Il mesure 32 mm sur 32 mm et est composé d'un réservoir médicamenteux monté sur un corps en « T ». La pose se passe chez un maïeuticien ou un gynécologue, sans anesthésie mais avec une éventuelle prémédication faite de phloroglucinol et de paracétamol. Le SIU est placé dans la cavité utérine en passant par le col de l'utérus. (40)

Les SIU ne possèdent pas d'AMM pour le traitement de l'endométriose mais comme les microprogestatifs, ils permettent de contrôler les symptômes. Il y a plusieurs contre-indications à la pose d'un SIU tel que les infections génitales, affection maligne du col et corps de l'utérus et antécédents d'avortement septique au cours du dernier trimestre. Et tout comme les micros et macroprogestatifs, ils sont contre indiqués en cas de troubles thrombo-emboliques et de troubles hépatiques. Au préalable, le prescripteur doit donc s'assurer qu'il n'existe pas d'infections génitales en cours ou d'autres pathologies tels que les fibromes (ayant déformé la paroi utérine), une endométrite ou bien une grossesse. (40)

Il y a un autre facteur à prendre en compte dans la prise en charge, c'est la présence ou non d'adénomyose. Une forme d'endométriose qui se limite à l'utérus, créant des infiltrations d'endomètre dans le myomètre. La diffusion de progestatif au niveau de la muqueuse utérine permet de diminuer les ménorragies et provoque également une atrophie de l'endomètre l'empêchant ainsi de s'immiscer dans le myomètre. (41)

Il existe d'autres SIU tels que le KYLEENA[®], un dispositif plus petit que le MIRENA[®], (28 mm sur 30 mm) se gardant 5 ans et moins dosé. Il diffuse 9 microgrammes/24h contre 20 microgrammes /24h pour le MIRENA[®]. (42)

- Le NEXPLANON[®]

Dans les méthodes contraceptives possédant uniquement un progestatif, on peut citer le NEXPLANON[®], un implant contraceptif laissé en place pendant 3 ans. A la différence des SIU, la molécule présente dans le NEXPLANON[®] est l'étonogestrel. C'est un métabolite actif du désogestrel. Il inhibe l'ovulation et possède les mêmes propriétés que les SIU sur l'endomètre. Il inhibe également l'arrivée des règles. (43)

IV.1.1.1.5. Analogues de la GnRH

En deuxième intention il existe une autre méthode hormonale qui fait en sorte de provoquer une ménopause artificielle, ce sont les analogues de la GnRH qui mettent au repos l'AHH en saturant les récepteurs gonadotropes au niveau de l'antéhypophyse. On retrouve parmi eux, la triptoreline (DÉCAPEPTYL) et la leuproréline (ZEULIDE). (44)

Au début de cette saturation, il va y avoir une production de LH et de FSH importante qui s'appelle l'effet « flair up ». Puis, l'hypophyse va mettre ses fonctions gonadotropes au repos, s'en suivra alors une absence de production de LH et de FSH et donc une absence de production d'œstrogènes. (44)

Les analogues de la GnRH ne sont pas utilisés en première intention dû à leur mauvaise tolérance. (8) Les effets indésirables sont similaires à ceux dont on peut faire l'expérience pendant la ménopause. On retrouve dans les effets indésirables les plus fréquents, les bouffées de chaleur, la diminution de la libido, la fatigue, les changements d'humeur, la sécheresse vulvo-vaginale. On remarque également une augmentation du risque de perte de densité osseuse. Ces symptômes peuvent être exacerbés pendant l'effet « flair up ». (45) Le traitement par analogues de la GnRH n'est pas voué à être utilisé sur le long terme pour justement éviter les effets sur la densité osseuse et les symptômes vasomoteurs. On préconise alors un traitement de 6 mois à raison d'une injection intramusculaire toutes les 4 semaines. La première injection doit débiter dans les 5 premiers jours du cycle. Il existe une forme de triptoreline active sur 3 mois permettant des injections moins fréquentes, en intra musculaire ou en sous-cutanée. (45)

Pour pallier l'absence de production d'estrogènes, on utilise une « *add back* » thérapie, contenant des œstrogènes et de la progestérone ce qui permet de contrôler les effets indésirables. On utilise par exemple le LIVIAL[®] composé de tibolone, un stéroïde possédant des propriétés oestrogéniques, progestatives et androgéniques. Ce qui permet de ne pas avoir à associer un progestatif. (46)

Une étude a montré que sur 29 patientes présentant une endométriose traitée par 3,75 mg de triptoréline par mois, la prise de tibolone a fait diminuer significativement de 5,1 % la perte de densité osseuse et a également réduit la fréquence et l'intensité des effets secondaires vasomoteurs, sans aggraver l'endométriose. (47)

Il existe une nouvelle forme thérapeutique associant le rélugolix, un antagoniste de la GnRH, la noréthistérone et l'oestradiol, et se nomme le RYEQO. Elle permet de coupler un antagoniste de la GnRh ainsi qu'une *add back therapy* en un seul comprimé. (48)

Ce traitement est indiqué chez les femmes atteintes d'endométriose et ayant déjà été opérées ou ayant déjà essayé d'autres traitements hormonaux. Contrairement aux analogues de la GnRH, la durée de traitement n'est pas limitée à 6 mois car il n'a pas été remarqué d'effets sur la densité minérale osseuse. (48)

IV.1.2. Phytothérapie

La phytothérapie est l'utilisation de plantes médicinales pour aider au contrôle des symptômes et parfois même en traiter la cause.

Dans cette partie nous allons voir l'utilisation de plantes ayant une action hormonale.

IV.1.2.1. Le Gattilier (*Vitex agnus-castus*)

Le gattilier ou *Vitex agnus-castus* est un petit arbre de 1 à 3 mètres de hauteur qui pousse dans les pays méditerranéens. Il fait partie de la famille des Lamiacées, et possède des feuilles palmées qui dégagent une odeur poivrée d'où son nom « arbre au poivre ». (49)

Il produit des fruits rouges et jaunes appelés « poivre des moines ». On utilise d'ailleurs ceux-ci pour leurs propriétés sur le système hormonal féminin. (49) Les fruits sont inscrits à la pharmacopée européenne et possèdent une monographie rédigée par l'EMA ou ils bénéficient d'un usage bien établi pour l'utilisation dans le syndrome prémenstruel.

Les fruits contiennent des diterpènes, parmi lesquels le rotundifurane, un diterpène dérivant des labdanes. Ces composés présentent une analogie structurale avec les stéroïdes.

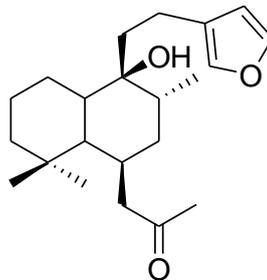


Figure 18 : Molécule de rotundifurane

Source : Wikipédia

On trouve également des iridoïdes (monoterpènes) mais également des flavonoïdes, des alcaloïdes et des stéroïdes. Ces 3 éléments possèdent des propriétés anti-inflammatoires, mais ce sont les substances diterpéniques qui font que le gattilier présente un effet anti-gonadotropes. Le rotundifurane va stimuler la production de dopamine par l'hypophyse. La production va réduire la sécrétion de prolactine et augmenter celle de la progestérone par les ovaires. Du fait de son action anti-œstrogènes, la progestérone va donc régulariser les règles. (49)

Le gattilier est recommandé sous forme de poudre de plantes sèches à la dose de 800 mg/j, sous forme de teinture à 165 mg/j ou sous forme d'extrait sec hydro-éthanolique de 4 mg/j à 20 mg/j La prise peut être faite du 8^{ème} au 21^{ème} jour du cycle. (50)

Étant donné l'action hormonale de cette plante, son utilisation est contre indiquée en cas d'antécédents de cancers hormono-dépendant ou en cours. De plus il a été remarqué des interactions avec les agonistes dopaminergiques (antiparkinsoniens) et les antagonistes dopaminergiques (antiémétiques). Les effets indésirables comprennent des troubles digestifs ainsi que des céphalées.

IV.1.2.2. L'achillée millefeuille

L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) est une plante vivace à racine rampantes, elle possède des feuilles et des fleurs blanches. Depuis l'antiquité, elle est utilisée pour guérir les plaies des blessés de guerre. L'achilléine, un composé de l'achillée, possède une activité hémostatique.

L'huile essentielle de l'achillée, riche en azulène, possède quant à elle une action sur les troubles digestifs comme les ballonnements, les spasmes et possède une action orexigène. Ses propriétés antispasmodiques, justifient l'utilisation des fleurs d'achillée dans le cas des crampes menstruelles. Ces bienfaits sont basés sur leur utilisation traditionnelle. D'après les essais cliniques, les résultats sont peu probants concernant son efficacité dans les indications précédemment citées. (51)

Pour l'indication de crampes menstruelles, il faut utiliser 1 à 2 grammes de fleurs d'achillée millefeuille séchées en infusion 2 à 3 fois par jour. (52)

Spécialités sur le marché : Règles douloureuses (Arkopharma), Tisanes Féminines : le comptoir d'Herboristerie

IV.1.2.3. L'alchémille

L'alchémille ou *Alchemilla vulgaris* est une plante de la famille des Rosacées c'est une plante vivace possédant des fleurs de couleur jaune. Elle est utilisée pour ses propriétés astringentes mais aussi pour ses propriétés *progestérone-like*. Pendant la phase lutéale elle va donc augmenter la concentration de progestérone

Une étude a été effectuée chez des rats versus *placebo*. Des lésions d'endométriome ont été implantées chez 36 rats. Il a été administré un extrait d'*Alchemilla mollis* ou d'*Alchemilla persica*, deux variétés d'alchémille. Le résultat montre qu'il y a une réduction significative de la concentration de cytokines, une molécule pro-inflammatoire mais également une réduction de la formation d'endométriome. (53)

La dose maximale recommandée est de 1320 mg de plante sèche par jour. Sur le marché on retrouve des spécialités comme : Infusion d'Alchémille : (La compagnie des sens).

IV.2. La douleur et l'inflammation

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique. Les microlésions se comportent comme l'endomètre sous l'action des hormones ovariennes et vont se mettre à saigner dans la cavité pelvienne. Pour aborder cette partie sur la douleur et l'inflammation, il faut tout d'abord faire un point sur le mécanisme inflammatoire et son rapport avec la douleur.

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain par « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». (54) Les terminaisons nerveuses possèdent des nocicepteurs, qui sont des récepteurs aux stimuli douloureux. Une fois stimulés, ils vont produire de la substance P, qui va envoyer un message à la corne ventrale de la moelle épinière pour faire véhiculer le message nerveux de la douleur. (54)

Il existe d'autres neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs de la sensation douloureuse, ces médiateurs chimiques vont être la cible des médicaments anti-inflammatoires et antalgiques :

- **Inhibiteurs** : GABA, noradrénaline, dopamine, sérotonine et substances opioïdes endogènes ;
- **Excitateurs** : Glutamate, l'aspartate, les médiateurs de l'inflammation (Leucotriènes, prostaglandines).

Dans notre cas, le facteur déclenchant est un traumatisme de l'endroit où se situe la lésion. La lésion va progresser et s'accrocher au tissu. Elles sont reconnues comme étrangères au corps car ces cellules ne sont pas censées proliférer à cet endroit. En réponse à ce stimulus, le système immunitaire va produire des cytokines pro-inflammatoires, le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6. Elles vont augmenter l'expression cellulaire de la COX-2. (55)

Dans le cas de l'endométriose, l'inflammation est chronique, ce qui augmente la concentration des macrophages et des facteurs pro-inflammatoires. De plus, il y a une expression de la COX-2 plus importante. Celle-ci est responsable de l'activation des acides gras insaturés tels que l'acide arachidonique. Il existe également la COX-1, qui est constitutive, et donc présente dans toutes les cellules, elle est faiblement inductible par les cytokines pro-inflammatoires. (55)

Cette COX-1 est présente en grande quantité au niveau rénal, gastrique, et au niveau des plaquettes.

- **Estomac** : diminution de la sécrétion d'acide ;
- **Reins** : Régule le flux sanguin rénal ;
- **Plaquettes** : Participe à l'hémostase primaire.

On retrouve 3 médiateurs de l'inflammation produits à partir de l'acide arachidonique sous l'influence de COX-1 et COX-2

- **Les prostaglandines** qui sont diverses selon la localisation (rénale, vasculaire et cérébrale). Elles sont responsables de la cytoprotection gastrique, mais également de l'augmentation du débit rénal ;
- **Les thromboxanes A2**, un puissant vasoconstricteur ;
- **Leucotriènes** qui participent également à la réaction inflammatoire.

IV.2.1. Allopathie

La douleur est un signal permettant à l'organisme de réagir face à un stimulus touchant des nocicepteurs, présents sur la peau, les articulations, et les viscères. Le message de la douleur va passer de ces nocicepteurs vers le cerveau en passant par la corne dorsale de la moelle épinière par les fibres C (amyélinique) ou A δ (faiblement myélinisé). En réponse à ce stimulus ces fibres vont sécréter de la substance P et du glutamate.

IV.2.1.1. Palier I

IV.2.1.1.1. Anti-inflammatoires :

Ce sont des molécules qui vont agir pour certaines sur la COX-1 et sur la COX-2 ou sur chacune d'entre elles.

IV.2.1.1.1.1. Acide acétylsalicylique (ASPIRINE®)

Cette molécule a faible dose, 75 mg-300 mg possède des effets anti-agrégants plaquettaires car elle inhibe de façon sélective la production de la COX-1.

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires à haute dose (1 g par prise) en inhibant la production de COX-2 et donc de prostaglandines, cependant elle inhibe également la COX-1 à une plus grande concentration. L'inhibition des deux cyclooxygénases sont responsables des effets indésirables. (55)

Du fait de son mécanisme d'action avec l'inhibition de la COX-2 ainsi que l'inhibition de la COX1, l'acide acétylsalicylique possède plusieurs effets indésirables notamment des effets digestifs tels que des douleurs et des dyspepsies et dans le pire des cas un risque d'ulcère peptidique. Il y a également le risque de syndrome hémorragique, notamment d'hémorragies cérébrales. La prise d'anti-inflammatoires est contre indiquée en cas de grossesse après 24 semaines d'aménorrhées, d'insuffisance rénales sévère antécédents d'ulcère. La posologie usuelle dans le cas de douleur faible à modérées est de 1g à 3g par jour, avec une prise toute les 6h. (56)

D'autres traitements fréquemment utilisés comme le flurbiprofène et le ketoprofène possèdent un tableau en faveur d'une plus grande sélectivité pour COX-1 tout comme l'acide acétylsalicylique. D'autres AINS présentent un profil de sélectivité pour COX-2 plus intéressant, réduisant ainsi le risque d'effets indésirables du traitement. (Figure 19) (55)

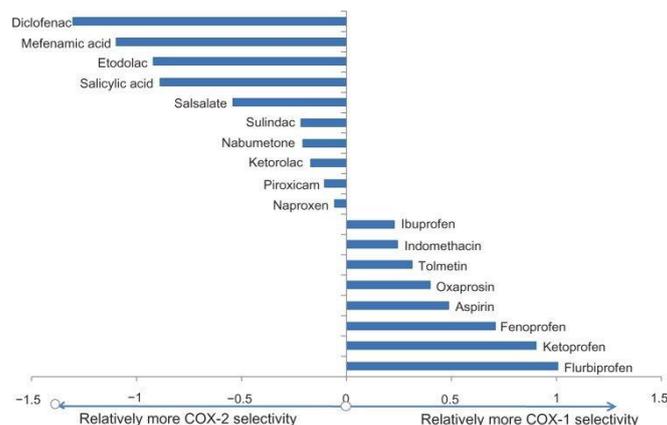


Figure 19 : Sélectivité COX-1 et COX-2 des différents anti-inflammatoires

Source: Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - Scientific Figure on ResearchGate.

IV.2.1.1.1.2. Flurbiprofène (ANTADYS®)

Le flurbiprofène est couramment utilisé dans le cas de douleurs menstruelles à raison de 200-300 mg par jour (2 à 3 comprimés) avec 6 heures entre chaque dose de 100 mg. La prise se fera pendant le repas pour éviter les effets indésirables digestifs. (57)

IV.2.1.1.1.3. Acide méfénamique (PONSTYL®)

Cette spécialité contient de l'acide méfénamique dosé à 250 mg. La posologie est de 2 gélules 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour pour l'indication de dysménorrhées. Son rapport de sélectivité COX-2/ COX-1 est très intéressant comparé aux autres molécules de sa classe. (58)

IV.2.1.1.1.4. Acide tiaprofénique (SURGAM®)

Le SURGAM contient de l'acide tiaprofénique La posologie recommandée est d'1 comprimé de 200mg 3 fois par jour en traitement d'attaque chez l'adulte. (59)

IV.2.1.1.1.5. Effets indésirables courants des AINS

L'utilisation au long cours pose plusieurs problèmes notamment concernant un effet indésirable rare, l'insuffisance rénale aigue. Elle peut survenir avec une prise prolongée d'AINS à cause de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, il faut prendre en compte ce risque lors de l'instauration du traitement notamment lors de la présence de traitements ayant une activité hypovolémique ou dans un contexte de déshydratation. Le risque d'ulcère chez des patientes est présent notamment lorsque l'on retrouve des antécédents de lésions gastro-intestinales. (60)

IV.2.1.1.1.6. Paracétamol :

On peut également utiliser du paracétamol pour traiter les douleurs légères à modérées, cependant il possède un mécanisme d'action encore à élucider.

On l'utilise à raison de maximum 4 g à répartir en 4 prises espacées de 4 à 6 heures. On retrouve le paracétamol dans plusieurs spécialités seul ou en association avec d'autres antalgiques de palier supérieur ou même de la caféine. Le paracétamol possède des contre-indications notamment concernant l'insuffisance hépatique du au fort métabolisme hépatique du paracétamol. (61)

IV.2.1.1.1.7. Néfopam

Le Néfopam est présent dans la spécialité ACUPAN®. Il est un antalgique indiqué dans les affections douloureuses modérées, et s'utilise en intra musculaire ou intra veineuse. La pratique veut que ces ampoules soient utilisées hors de son AMM par voie orale. Cependant, une spécialité récemment arrivée sur le marché et contenant du néfopam se présente sous la forme de comprimés dosés à 30 mg. La prise de 30 à 60 mg peut être réalisée toutes les 6 heures et jusqu'à 3 fois par jour. (62)

C'est un antalgique dérivé d'un antihistaminique H1, il possède donc des effets indésirables atropiniques tels qu'une hyposialie, des nausées, des sensations vertigineuses, ou un risque de rétention urinaire par exemple. Il est contre indiqué dans le cas de trouble uréthro-prostatiques et d'un glaucome par fermeture de l'angle. (62)

IV.2.1.2. Palier II

On retrouve dans cette catégorie, les opiacés, associés ou non avec du paracétamol. Ce sont des molécules indiquées dans la douleur par excès de nociception. La douleur par excès de nociception est liée à une lésion tissulaire, un phénomène inflammatoire thermique ou chimique. Les opiacés sont des molécules naturelles ou synthétiques, dérivées du pavot à opium (*papaver somniferum*), et agissant sur les récepteurs Mu, Delta, et Kappa. Ils élèvent la concentration d'endorphines, un opioïde endogène et ainsi augmente le seuil de perception de douleur. (54)

Ces molécules possèdent des effets indésirables, notamment des effets digestifs avec de la constipation, des nausées, et une sécheresse buccale. Mais également de la somnolence, des céphalées et un effet dépressif sur le système respiratoire plus ou moins puissant selon la molécule. (54)

Dans cette catégorie nous allons nous concentrer sur 3 substances opiacées : la codéine, le tramadol et la poudre d'opium.

IV.2.1.2.1. Le tramadol (ZAMUDOL, ZALDIAR, TOPALGIC, CONTRAMAL)

Le tramadol est un agoniste des récepteurs aux opiacés de nature synthétique. Il est également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tramadol agit sur les récepteurs opioïdes de type mu et est indiqué dans les douleurs modérées à sévères. (63) La posologie usuelle est 50 à 100 mg de tramadol 2 fois par jour, et la posologie peut être augmentée à 150 mg à 200 mg deux fois par jour. Il existe des formes en libération prolongée et des formes à libération rapide avec des comprimés sublinguaux. (64)

Le tramadol existe aussi en association avec du paracétamol dans la spécialité IXPRIM[®], le paracétamol est dosé à 325 mg, le tramadol est dosé à 37,5 mg, la posologie usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, elle peut être augmentée à 8 comprimés par jour maximum. (65)

Étant donné le mécanisme d'action sérotoninergique et noradrénergique, le tramadol est contre indiqué en cas de traitement avec un IMAO. Le tramadol est également un substrat du CYP2D6, une sous-enzyme cible de nombreux anti-dépresseurs. Le métabolisme du tramadol induit des métabolites actifs. Certains ISRS tels que la fluoxétine ou la paroxétine sont inhibiteurs de cette sous-enzyme, ils empêchent donc la production de métabolites actifs du tramadol et engendrent une diminution de l'efficacité de ce dernier. De plus, l'association de tramadol et d'ISRS augmente le risque de syndrome sérotoninergique, les deux classes médicamenteuses augmentant la recapture de la sérotonine et donc sa concentration, il est déconseillé d'associer sur le long terme les ISRS et le tramadol. (64)

IV.2.1.2.2. La codéine (DICODIN)

La codéine est un opiacé, un agoniste morphinique pur, elle est indiquée dans le traitement des douleurs modérées à sévères ainsi qu'en tant qu'antitussif. (66) La posologie maximale est de 240mg par 24h pour les patients de plus de 15ans.

Concernant son métabolisme, la codéine possède des similitudes avec le tramadol puisqu'elle est également un substrat du CYP2D6. Il y a donc des interactions médicamenteuses notamment avec les inhibiteurs du CYP2D6 comme certains ISRS. De plus cette sous enzyme permet de métaboliser la codéine en morphine et donc permettre la production de métabolites actifs.

La codéine est retrouvée dans la spécialité DAFALGAN CODÉINÉ® ou DOLIPRANE CODÉINÉ® avec un dosage de codéine de 20 mg ou 30 mg. Les effets indésirables sont ceux des opiacés avec des troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation) mais aussi des sensations vertigineuses, et de la somnolence entre autres.

IV.2.1.2.3. Poudre d'opium (IZALGI, LAMALINE)

La poudre d'opium est titrée à 10% de morphine, par gélule il y a donc 2,5 mg de morphine. C'est un mélange complexe contenant également de la codéine (2,5 à 5%) et de la thébaïne (1%). La poudre d'opium est associée au paracétamol dans la spécialité IZALGI® et LAMALINE®, avec un ajout de caféine dans cette dernière. La posologie usuelle est d'une gélule 3 fois par jour, cette posologie peut être augmentée à 6 gélules dans certains cas. Il est important de ne pas dépasser la dose journalière de 3 g/j de paracétamol.

On note l'absence de métabolisme hépatique par les CYP450. (67) Il n'y a donc pas d'interactions médicamenteuses avec les antifongiques azolés, ou encore le millepertuis. Cependant, des interactions sont notées avec d'autres médicaments comme certains antidépresseurs, qui souvent font partie de la prise en charge de l'endométriose.

Les antalgiques de paliers II sont souvent utilisés dans la prise en charge de la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose. Lors de crises très algiques, il n'est pas rare que les antalgiques de palier I ne suffisent pas. Cependant la prise d'antalgique contenant des opiacés expose au risque de dépendance, mais également au risque d'hypersensibilisation.

Les antalgiques de pallier III tels que la morphine ou l'oxycodone ne sont pas indiqués dans la prise en charge de la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose mis à part dans le cas de crises résistantes au pallier I et II et sur un laps de temps très restreint.

IV.2.2. Phytothérapie

IV.2.2.1. La reine des près

La reine des près *Filipendula ulmaria* est une plante également appelée spirée ulmaire, de la famille des Rosacées. La reine des près est une plante vivace avec des feuilles imparipennées et aux fleurs blanches regroupées en corymbes.



Figure 20 : Photographie de la Reine des près
Source : Passeport santé

Cette plante a donné son nom à l'ASPIRINE® car elle contient de l'acide salicylique, précurseur de l'acide acétylsalicylique. (68) Les sommités fleuries sont inscrites aux Pharmacopées Française et Européenne et possèdent une monographie établie par l'EMA.

Elle est utilisée comme anti-inflammatoire, et peut également être utilisée dans le traitement de la douleur dans le cas de l'endométriose. La reine des près peut être utilisée en infusion à raison d'1 à 3 g de plante sèche par prise et jusqu'à 3 fois par jour. La dose usuelle de poudre de plante sèche est de 250 à 500 mg par prise et jusqu'à 1500 mg par jour à répartir en 3 prises. La prise de reine des près est déconseillée en cas d'utilisation concomitante avec des AINS ou des anticoagulants et contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux salicylés. (68)

IV.2.2.2. Le Saule blanc

Le saule blanc ou *Salix alba* est un arbre de la famille des salicacées. Il peut atteindre 25 m de haut, et possède des feuilles caduques, longues, étroites et finement dentées. Son écorce est rugueuse et blanchâtre. Il pousse dans les régions humides et tempérées. Son écorce est inscrite aux Pharmacopées européenne et française et possède une monographie établie par l'EMA. Il possède également des propriétés anti-inflammatoires du fait de la présence de dérivés salicylés dans cette écorce. La dose par prise est de 393 mg à 786 mg de poudre de plante séchée et la dose quotidienne est comprise entre 393 mg et 1572 mg à prendre en 2 fois. (69)



Figure 21 : Planche botanique du Saule blanc
Source : Wikipédia

IV.2.2.3. Le Curcuma

Le curcuma *Curcuma longa* est une plante de la famille des Zingibéracées. C'est une plante aux longues feuilles vertes, et possède des fleurs jaunes et blanches. Le curcuma extrait des rhizomes est composé de curcumine, une molécule agissant sur les cytokines pro-inflammatoires ou encore la protéine C-réactive.

Le curcuma a donc des effets anti-inflammatoires qui ont été confirmés par une étude effectuée sur 367 patients présentant des douleurs ostéoarticulaires du genou avec un EVA de 5 ou plus. Les patients ont reçu soit 1500 mg de curcuma sous forme de poudre de plante séchée ou 1200 mg d'ibuprofène par jour, et il est revenu que les patients dans les deux groupes ont été autant soulagés par le curcuma que par l'ibuprofène. Cependant il y a eu plus d'effets indésirables notamment digestifs dans le groupe traité par ibuprofène. (70)

Le curcuma possède également des effets sur les troubles digestifs mineurs tel que les dyspepsies, les brûlures gastriques, les ballonnements ou les flatulences. Ces effets sont importants dans la prise en charge de l'endométriose, en donné qu'il n'est pas rare que ces troubles fassent partie intégrante de la maladie. (71)

IV.2.2.4. Camomille allemande ou Matricaire

La Camomille allemande (*Matricaria chamomilla*) est une plante de la famille des Astéracées, elle possède des capitules composés de petites fleurs blanches et jaunes.

Elle se compose de flavonoïdes ainsi que d'une huile essentielle riche en chamazulène et bisabolol qui confèrent à la drogue des propriétés antispasmodiques et anti-inflammatoires. Les propriétés anti-inflammatoire proviennent de la parthenolide, une lactone sesquiterpénique.

Dans le fluide péritonéal d'une patiente atteinte d'endométriose, on peut notifier la grande concentration de cytokines pro-inflammatoires notamment les Interleukines 6, 8 et le TNF α . Le NF-kB est un facteur permettant la prolifération cellulaire et l'expression cytokinique, c'est la principale cible de la parthenolide. Il est sous forme d'hétérodimères, qui vont ensuite être phosphorylés par les I κ B kinases. Le parthénolide va inhiber la production de I κ B kinases et donc empêcher la phosphorylation et de ce fait réduire la production de cytokines pro-inflammatoires.

La matricaire peut être utilisée sous la forme de tisane à raison de 1 à 4 g de plante sèche 3 fois par jour entre les repas. Elle peut être utilisée sous forme d'extrait fluide, à raison de 2,5 à 5 ml par prise à partir de 6 ans. On peut également utiliser la matricaire en aromathérapie en massant au niveau pelvien, diluée à 10% dans de l'huile végétale.

IV.2.2.5. La Gaulthérie

La Gaulthérie (*Gaultheria procumbens*) est une plante d'une quinzaine de centimètre de la famille des Ericacées. Elle possède des feuilles brillantes d'un vert foncé. Son huile essentielle est obtenue par hydrodistillation des feuilles.

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires du fait de la présence de salicylate de méthyl.

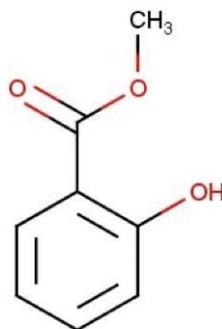


Figure 22 : Molécule de salicylate de méthyl

Source : Methyl Salicylate, PubChem

La gaulthérie s'utilise en huile essentielle, en massage pelvien, mélangé dans une huile neutre, tel que du calendula ou de l'huile d'amande douce à hauteur d'1 à 2 gouttes dans 10 gouttes d'huile neutre.

IV.2.3. Micronutrition

IV.2.3.1. Le palmitoylethanolamide (PEA)

Ce composé est présent naturellement dans le corps, c'est un amide d'acide gras composé d'un acide gras (l'acide palmitique) et d'un groupement éthanolamine.

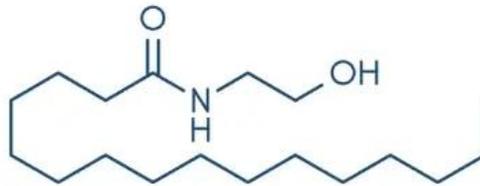


Figure 23 : Molécule de palmitoylethanolamide
Source : Thérascience

Le PEA aurait comme cible le système endocannabinoïde. Il serait donc un médiateur lipidique ayant un mécanisme similaire à un endocannabinoïde, et est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et neuroprotectrices. (72)

Le système endocannabinoïde participe à l'homéostasie de l'organisme et en particulier du système nerveux. (73) Il existe deux types de récepteurs cannabinoïdes, CB1, présent au niveau du système nerveux central et CB2 présent au niveau périphérique. (72) Le PEA est présent dans certains produits de phytothérapie sous une forme de synthèse sans vraiment cibler le côté anti-inflammatoire, mais en appuyant sur les effets de régulation des fonctions de l'organisme.

Une étude a été faite sur des femmes atteintes d'endométriose, elles ont reçu pendant 10 jours 600mg matin et soir de PEA, et pendant les 80 jours suivants 400mg matin et soir. (74) Il en résulte une réduction significative des douleurs pelviennes, mais aussi de la dyschésie et des dyspareunies. Cela est corrélé avec une évidente réduction de la fréquence d'utilisation d'AINS. (74)

IV.2.4. Douleurs neuropathiques

Pour traiter ces douleurs il existe deux classes médicamenteuses pour soulager les douleurs neuropathiques.

IV.2.4.1. Les antidépresseurs

IV.2.4.1.1. La duloxétine (CYMBALTA)

La duloxétine est un IRSNa, anti dépresseur inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Il est indiqué dans le traitement du syndrome dépressif, la prise en charge des troubles anxieux généralisés et dans le traitement des douleurs neuropathiques. (75)

La duloxétine agit d'une part en réduisant la neuro-inflammation : il existe des récepteurs à la noradrénaline β_2 au niveau des ganglions rachidiens qui sont la cible de la duloxétine. L'augmentation de la concentration de la noradrénaline permet donc un soulagement de la douleur. De plus, il existe des récepteurs à la noradrénaline au niveau de la moelle épinière appelés α_2 , sur lesquels la duloxétine va agir en augmentant la concentration de noradrénaline. (76)

La posologie est comprise entre 60 mg et 120 mg par jour, avec une grande variabilité inter-individuelle, la posologie et le bénéfice thérapeutique doit être réévalué tous les 3 mois. (75)

Les effets indésirables concernent la sphère digestive avec des diarrhées, et nausées surtout en début de traitement, une baisse d'appétit, mais aussi des effets indésirables relevant de la sphère neurologique avec des sensations vertigineuses, des tremblements ou encore de la fatigue. (75)

La duloxétine est contre indiquée en cas de traitement concomitant par ciprofloxacine ou de fluvoxamine à cause de leur effets inhibiteurs puissant du CYP1A2. Cela augmenterait la concentration de duloxétine rendant les effets indésirables et le risque de syndrome sérotoninergique plus fréquents. (75) Elle est également contre-indiquée en cas d'hypertension non contrôlée sous peine de provoquer une crise hypertensive.

L'avantage du traitement par duloxétine est sa triple utilité. Les femmes atteintes d'endométriose sont plus sujettes aux troubles dépressifs et anxieux, ce traitement permettrait de traiter la composante douloureuse et la composante psychologique améliorant ainsi la prise en charge globale.

IV.2.4.1.2. Amitriptyline (LAROXYL)

Cette molécule est un antidépresseur tricyclique, et se présente sous forme de gouttes ou de comprimés. Il est indiqué dans les troubles dépressifs majeurs, le traitement de la migraine chez l'adulte mais aussi dans le traitement des douleurs neuropathiques. (77)

La douleur passe aussi par une balance entre la concentration de GABA, et de glutamate, et donc entre un médiateur inhibiteur (le GABA) et excitateur (le glutamate). L'amitriptyline va donc jouer sur la concentration de glutamate en se liant aux récepteurs et en bloquant les récepteurs NMDA pour faire baisser la concentration de glutamate. L'amitriptyline va également augmenter la quantité de noradrénaline et de sérotonine dans les terminaisons nerveuses, deux médiateurs inhibiteurs de la sensation douloureuse. Cette molécule possède également une double casquette avec le traitement des troubles dépressifs majeurs malgré le fait qu'elle ne soit pas utilisée couramment pour cette indication. (77)

Les effets indésirables sont de type anticholinergiques, avec une sécheresse buccale, lacrymale, des troubles uréthro-prostatiques et de la constipation par exemple mais aussi un effet torsadogène. On retrouve aussi comme effets indésirables, la prise de poids par augmentation d'appétit, la désorientation, avec des vertiges et une sensation d'ébriété pouvant mener à un risque de chute important. (77)

L'amitriptyline est déconseillé chez le sujet présentant des troubles uréthro-prostatiques et dans le cas de l'endométriose, des femmes présentant une rétention urinaire importante mais aussi chez les patientes présentant un glaucome, un allongement de l'intervalle QT ou traitées par des médicaments allongeant cet intervalle. (77)

Ce médicament possède un fort risque d'effets iatrogéniques, le rendant moins intéressant pour le traitement des douleurs neuropathiques que la duloxétine.

IV.2.4.2. Les antiépileptiques

IV.2.4.2.1. La gabapentine (NEURONTIN)

La gabapentine est un anticonvulsivant également utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques en première intention. Là encore le mécanisme d'action ne s'appuie pas sur un effet gabaergique. Il semblerait que le mécanisme d'action sur les douleurs neuropathiques soit inconnu. (79)

La posologie doit être initiée à 300 mg une fois par jour, puis passer à 300mg deux fois par jour et enfin 300 mg trois fois par jour, et ceci sur 3 jours consécutifs. En fonction de la tolérance du patient, on pourra augmenter la dose quotidienne pour atteindre au maximum 3600 mg/j. (79)

En termes d'effets indésirables, il est important de préciser le risque de réactions cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ou un DRESS. (79)

IV.2.4.2.2. La prégabaline (LYRICA)

Comme il a été mentionné plus haut, le GABA est un neuromédiateur inhibiteur de la sensation douloureuse. La prégabaline est un analogue du GABA sans avoir d'action sur les récepteurs gabaergique de façon directe. Son action se ferait en diminuant la concentration de glutamate et donc une diminution de la sensation douloureuse. (78)

Elle est indiquée dans la prise en charge de plusieurs pathologies, tout d'abord la prise en charge de l'épilepsie mais aussi du trouble anxieux généralisé et enfin la prise en charge des douleurs neuropathiques. La posologie est comprise entre 150 mg et 600 mg par jour en 2 ou 3 prises et la posologie minimale efficace est à trouver en augmentant progressivement les doses. (78)

Les effets indésirables de cette molécule sont surtout dus à l'action inhibitrice sur le système nerveux central, on peut retrouver la somnolence, la sensation d'ébriété, l'irritabilité, les céphalées mais aussi des effets indésirables digestifs comme la nausée, la constipation, la bouche sèche et sur le long terme l'augmentation des enzymes hépatiques. C'est un effet indésirable à ne pas négliger lors de la prescription puisqu'il faudra faire des bilans sanguins comprenant les ASAT et les ALAT assez régulièrement pour s'assurer de la bonne tolérance hépatique du patient vis-à-vis d'un traitement sur le long cours de prégabaline. (78)

IV.2.5. Prise en charge non médicamenteuse

IV.2.5.1. Le TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) et ETP (Éducation thérapeutique du patient)

Le TENS® est une méthode non médicamenteuse utilisée pour soulager la douleur. Elle se base sur la théorie du « gate control ». Le « Gate Control » ou « théorie du portillon » est une théorie de modulation de la douleur, elle consiste à envoyer au cerveau un signal de fourmillement qu'envoie le TENS pour bloquer l'arrivée des signaux douloureux au cerveau. Les signaux envoyés par l'appareil sont de l'ordre de 80 à 100 Hz. (80)

Il existe plusieurs types de TENS, celui qui servira d'exemple est le TENS ECO 2 :



Figure 24 : Photographie d'un TENS Eco 2

Source : Schwa Medico

Dans le cas de l'endométriose, les électrodes peuvent être placées soit au niveau pelvien soit au niveau des lombaires (Figure 25). Mais on peut également retrouver un placement sur le nerf tibial.

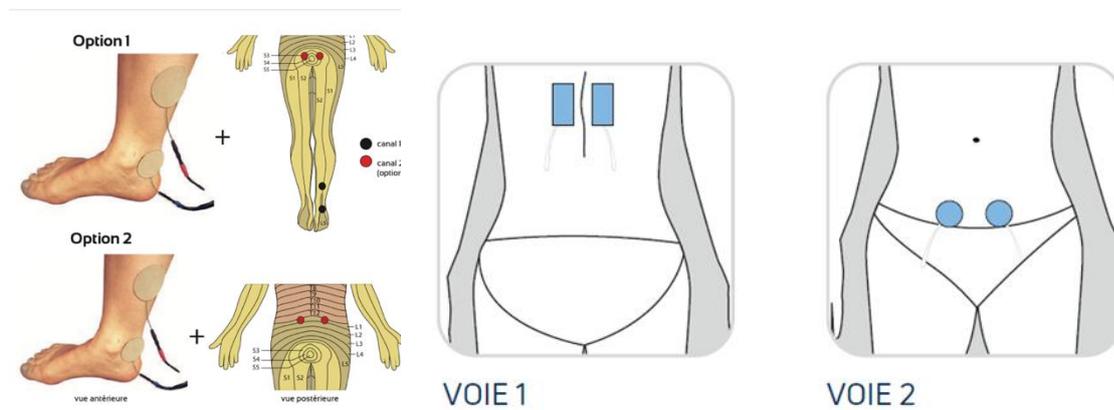


Figure 25 : Schéma expliquant un positionnement des électrodes pour les douleurs pelviennes

Source : Notice Schwa médico

Il est possible de laisser les électrodes en places pendant au maximum 8h pour éviter les réactions cutanées dues aux électrodes. Il est recommandé de faire des séances de 3-4h par jour pour avoir un résultat intéressant.

Il existe plusieurs modes. Dans notre cas on peut garder deux types de programmes :

- **Gate Control** : programme 1 (100hz), programme 2 (80hz) ;

Le ressenti va se rapprocher des fourmillements.

- **Mode endorphinique** : programme 3 ;

Le ressenti sera similaire à de petites vagues. Ce programme contribue à augmenter la concentration d'endorphines endogènes tout au long du programme et va également avoir un effet rémanent permettant un soulagement de la douleur de façon durable.

- **Mixte** : (endorphinique et « gate control »). (81)

Ce programme permet d'avoir un soulagement immédiat grâce au « Gate control » mais également un soulagement sur la durée avec la partie endorphinique. Les électrodes doivent être posées de façon à encercler la douleur, mais aussi dans le cas de douleurs neuropathiques à englober le début et la fin du trajet nerveux. Il existe un autre programme, appelé stimulation vagale, qui s'effectue grâce à une électrode auriculaire positionnée dans les deux parties de la conche de l'oreille. Ce programme permet de réduire les symptômes de l'endométriose tels que les troubles digestifs. Il permettrait de réduire les douleurs pelviennes cependant le retour des patientes est surtout positif vis-à-vis des troubles du transit ou les ballonnements. (80) La durée de ce programme est de 30 minutes une à deux fois par jour. (82)

Pour bénéficier de la prescription d'un TENS, il est impératif de passer par un centre de la douleur chronique. Une ordonnance d'un médecin formé pour la gestion de la douleur conditionne le remboursement par la sécurité sociale. La première ordonnance doit être une ordonnance de location pour un maximum 6 mois avec 2 sets d'électrodes par mois. Pour donner suite à la période de location de 6 mois, si les bénéfices sont importants, le médecin fera une ordonnance d'achat pour le TENS. Le médecin traitant pourra lui, renouveler les ordonnances pour le remboursement des électrodes. (76)

De plus, beaucoup de dispositifs utilisant la technologie TENS ont été récemment mis sur le marché tel que l'URGOGYN, un dispositif d'électrothérapie développer par URGO et qui se présente en un seul grand patch à appliquer sur la région pelvienne. (83) On retrouve aussi le LIVIA, un petit appareil où il faut brancher deux électrodes. Le problème avec ces « mini TENS » est d'une part l'autonomie, 4h pour l'URGOGYN, sachant que l'utilisation recommandée est de 4-5h, il faut donc le recharger toutes les 4 heures et donc faire une pause entre les séances ce qui peut rendre l'utilisation du TENS moins efficace. Il y a également peu de programmes disponibles, et surtout une absence de programmes endorphiniques, donc pas de soulagement sur le long terme. (83) On peut également noter l'absence d'électrodes à placer sur les lombaires, ce qui peut être problématique car il n'est pas rare d'avoir des douleurs sur ces zones en association aux douleurs pelviennes. (83)

Cependant, ils sont intéressants du fait de leur praticité, ce sont des dispositifs assez petits, faciles à glisser dans un sac et facile à utiliser, ce qui n'est pas le cas pour le TENS Eco 2 qui assez encombrant et peu pratique à transporter. Ce qui est intéressant est la prise en charge de la location et de l'achat à la hauteur de 112,05€ pour le TENS Eco 2.

De plus la période de location permet de tester le TENS, de juger des bénéfices et de la façon dont il rentre dans la routine quotidienne.

IV.2.5.2. Éducation thérapeutique du patient et accompagnement au centre de la douleur

La prise en charge de l'endométriose au centre de la douleur peut également s'accompagner de séance d'éducation thérapeutique du patient. Au centre de la douleur du CHU de Limoges, ces séances sont au nombre de 3, en petit groupe, et permettent d'échanger sur la façon de gérer cette maladie chronique au quotidien :

- Méthodes alternatives ;
- Comment l'endométriose a affecté les relations dans la sphère familiale ;
- Comment elle a pu jouer sur le moral, l'estime de soi, et provoquer de l'anxiété.

Ces séances sont menées par une infirmière spécialisée du centre de la douleur chronique. Le centre de la douleur chronique est un réel atout dans la prise en charge, en plus de la prescription du TENS, il permet aussi de mettre en place des séances chez l'ostéopathe ou chez le kinésithérapeute. Les séances de kinésithérapie permettent de faire de la rééducation pelvienne, de soulager les douleurs liées aux rapports ou encore de mobiliser des muscles qui seraient « coincés » autour d'un nerf engendrant la douleur. Ce phénomène est appelé syndrome myofascial et est très courant chez les patientes atteintes d'endométriose puisque l'inflammation va engendrer une contraction des muscles emprisonnant le nerf. De plus dans le service il existe une psychiatre. Nous avons vu que le bien être mental de la patiente est indispensable pour une meilleure gestion de la douleur, il peut donc y avoir une prise en charge psychiatrique coordonnée avec les médecins de la douleur.

V. Cas clinique concret au comptoir et rôle du pharmacien

V.1. Mme X

Mme X est une jeune femme de 25 ans, diagnostiquée il y a 3 ans pour de l'endométriose et de l'adénomyose. Elle se plaint de douleurs chroniques pelviennes et lombaires estimées grâce à l'EVA à 5/10 ainsi que des crises douloureuses à 9/10 au moins 1 fois par semaine. Mme X se plaint de douleurs pelviennes pendant les règles, ainsi que des difficultés à uriner et des douleurs pendant les rapports et à la défécation. Une pilule microdosée progestative a été mise en place depuis ses 17 ans, hors l'aménorrhée s'est arrêtée au bout de 4 ans d'Optimizette.

Après quelques cycles avec d'importantes douleurs, il a été question de poser un stérilet MIRENA c'est à ce moment-là que le maïeuticien découvre une adénomyose. La thèse de l'endométriose n'est pas écartée d'autant plus que le MIRENA ne convient pas du tout. Il est donc essayé une nouvelle méthode de contraception, OPTILOVA une pilule microdosée oestro-progestative

Entre temps une IRM pelvienne est effectuée, permettant de diagnostiquer de l'endométriose, avec 2 nodules, un au niveau du ligament utérosacré droit et un autre au niveau du cul de sac vaginal de Douglas. L'IRM confirme également la présence d'adénomyose. Mme X est redirigée vers un gynécologue qui l'examine et remarque des lésions bleutées au toucher vaginal. Le gynécologue lui propose de commencer un traitement par diénoGEST et de le revoir 2 mois plus tard.

Deux mois plus tard les crises sont toujours aussi violentes et les douleurs descendent maintenant dans la jambe gauche. Il y a beaucoup de *spotting* avec la prise du diénoGEST. Le gynécologue propose un traitement par prégabaline à raison de 50mg matin midi et soir pour commencer à traiter les douleurs neuropathiques et fixe une date pour une intervention chirurgicale. Le but va être d'enlever les lésions sous coelioscopie, pour l'adénomyose malheureusement aucune solution chirurgicale n'est retenue. L'intervention chirurgicale se passe bien, sans complications ni urinaires ni digestives.

La patiente rapporte une amélioration des symptômes avec une baisse de fréquence des crises, à une toutes les 2 semaines contre une par semaine avant l'opération. Cependant les douleurs neuropathiques ne cessent pas et il est nécessaire d'augmenter la posologie de la prégabaline à 75 mg matin, midi et soir.

Avec le conseil de son pharmacien, la patiente prend rendez-vous avec un médecin de la douleur, qui, après un examen clinique approfondi lui conseille de consulter un psychiatre pour les troubles de l'humeur et l'anxiété générés par le parcours médical mais va également lui changer son traitement. Il remplace la prégabaline par de la gabapentine et de la duloxétine. La gabapentine à 300 mg matin midi et soir se voit augmentée à 600 mg matin, midi et soir selon la tolérance et la duloxétine à 30 mg le matin sera augmentée à 60 mg le matin selon tolérance.

Le médecin de la douleur propose aussi d'essayer le TENS et de faire des entretiens thérapeutiques ciblés sur la prise en charge de l'endométriose. Le TENS lui semble être bénéfique sur les crises et sur les douleurs chroniques, avec quelques ajustements à faire sur le type de TENS. Mme X étant une jeune femme active, on lui propose un TENS sans fil, permettant de ne pas avoir l'encombrement du boîtier et des fils sur sa journée de travail.

Après 2 ans, les douleurs reviennent, les crises recommencent, et des troubles urinaires font leur apparition. Une nouvelle IRM est demandée, ce qui confirme la réapparition de nouvelles lésions au niveau du paramètre gauche sans engainement de l'uretère, et un nodule au niveau du cul de sac vaginal de Douglas.

Le chirurgien explique à Mme X qu'il serait possible de réaliser une seconde résection mais que cette opération serait plus invasive et plus risquée dû à la proximité de la lésion avec l'uretère gauche. Mme X refuse une nouvelle intervention et s'oriente plutôt sur des traitements pouvant la soulager.

Traitements actuels :

- **Gabapentine** : 600 mg matin midi et soir
- **Cyamémazine** : 1 comprimé deux à trois fois par jour (mis en place par le psychiatre)
- **Duloxétine** : 60 mg le matin
- **Izalgi** : à la demande sans dépasser 6 comprimés par jour
- **Kyleena** : SIU mis en place il y a un an.

La patiente ne présente pas d'allergies, de troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques.

V.1.1. Mise en situation au comptoir

La patiente se présente avec son ordonnance, le pharmacien lui demande pour quels problématiques est-elle traitée. Elle explique la raison de la prise de ces traitements et demande au pharmacien quelques conseils pour une meilleure gestion des symptômes. Le pharmacien ayant été formé sur l'endométriose propose plusieurs solutions.

Il y a plusieurs objectifs à cette prise en charge, il est important d'améliorer le confort de vie de la patiente. En effet au-delà de la réduction de la douleur, il faut aussi pallier aux problèmes digestifs, d'humeur, et de transit intestinal. Le but n'étant pas de surcharger la patiente avec d'autres médicaments, mais d'inclure cette prise en charge dans un mode de vie équilibré.

On peut tout d'abord parler à la patiente d'une alimentation adaptée. Ce type d'alimentation est basé sur l'éviction de certaines substances pro-inflammatoires.

Aliments à privilégier :

- Fruits notamment les fruits rouges (fraises, framboises, cerises, myrtilles) car ils contiennent des anti-oxydants ;
- Légumes notamment les crucifères (chou, brocolis, épinards) ;
- Aliments riches en oméga 3 tels que les oléagineux, certaines graines ainsi que certains poissons comme le saumon ou les sardines ;
- Des aliments à base de céréales complètes telles que les pâtes complètes ou le riz complet. (84)

Aliments à réduire :

- L'alcool ;
- La caféine ;
- Gluten (s'il existe une maladie cœliaque ou une intolérance avérée) ;
- Le lactose (si intolérance ou allergie avérée) ;
- La viande rouge ;
- Les acides gras saturés et les acides gras trans ;
- Sucre raffiné. (84)

Ce mode de vie s'inspire du régime méditerranéen. L'important est d'y aller de façon progressive, de ne pas créer de frustration sinon ceci pourrait être délétère pour le moral et engendrer des troubles alimentaires. De plus, on peut proposer des compléments alimentaires en essayant toujours de ne pas surcharger le traitement actuel de la patiente.

On peut tout d'abord proposer un mélange de tisane, celui-ci peut être fait par la pharmacie si jamais il n'existe pas de mélange déjà commercialisé. Voici un exemple d'infusion :

- **Camomille allemande** : 35 g
- **Achillée millefeuille** : 20 g
- **Reine des près** : 30 g
- **Hibiscus** : 15 g

La camomille et l'achillée ont des propriétés antispasmodiques, apaisantes, et elles permettront également une meilleure digestion. La reine des près, elle, est utilisée en tant qu'anti-inflammatoire et l'hibiscus est utilisée pour le gout majoritairement. Cela permet de conserver une bonne observance. (51,85)(68) La posologie de cette tisane est de 4 g, 2 à 3 fois par jour.

Ceci n'empêche pas la médication allopathique avec des antispasmodiques, et du paracétamol. On évitera cependant une prise d'ibuprofène à la posologie maximale ce qui pourrait majorer le risque d'effets indésirables lié à la présence de reine des près dans la tisane.

On peut proposer à Mme X une autre solution. Si la tisane n'est pas forcément adaptée à son mode de vie actif, il est possible de réaliser des préparations de poudres de plantes sèches. Il existe aussi des compléments alimentaires fabriqués par des laboratoires mélangeant plusieurs plantes et principes actifs.

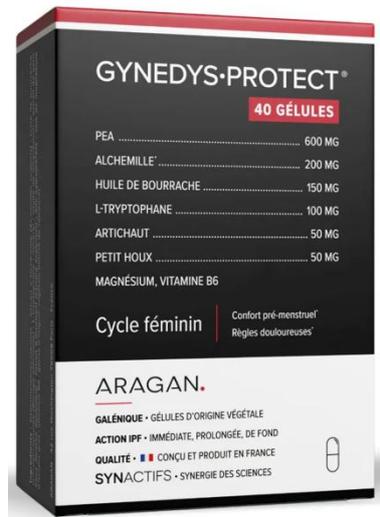


Figure 26 : Photographie d'une boîte de Gynedys Protect

Source : Aragan.fr

Le GYNEDYS PROTECT est un mélange de plusieurs plantes dont voici la composition :

Pour 4 gélules :

PEA : 600mg

Alchémille : 200mg

Huile de bourrache : 150mg

L-Tryptophane : 100mg

Artichaut : 50mg

Petit houx : 50mg

Vitamine B6 : 0,42mg

Magnésium : 56,25mg (86)

Le PEA aurait des propriétés antalgiques. L'alchémille possède des propriétés progestérone-*like* et des propriétés antispasmodiques. Il y a également du tryptophane, précurseur de sérotonine, qui permettrait, dans une prise prenant en compte le cycle menstruel, de combattre l'irritabilité et les troubles de l'humeur attribués aux variations hormonales. (87) On remarque aussi la présence de petit houx, une plante riche en flavonoïdes tel que la ruscogénine, la ruscoside, la ruscine et la néoruscogénine, ce qui lui confère des propriétés vasculoprotectrices et anti-inflammatoires. (88) Ce complément alimentaire peut se prendre de deux façons : soit de façon chronique si les douleurs le sont à raison d'une gélule par jour en continue. Soit la prise peut être de 2 gélules par jour pendant 10 jours pendant le syndrome prémenstruel et 4 gélules par jour pendant 5 jours pendant la période de règles. (86)



Figure 27 : Photographie du ErgyFemina du laboratoire Nutergia

Source : Nutergia.fr

La composition pour 20ml :

Alchémille : 500mg

Hysope : 500mg

Cumin : 500mg

Thym : 400mg

Gattilier : 80mg

Magnésium : 56mg

Zinc : 1,5mg

Molybdène : 10 microgrammes

On retrouve donc des plantes antispasmodiques (Alchémille, cumin) et des plantes anti-inflammatoires (hysope). (89) Mais également le gattilier présent dans la formulation pour ses propriétés phyto-progestérone like et emménagogue. (49)

V.2. Cas clinique numéro 2

V.2.1. Mme Y

V.2.1.1. Historique

Mme Y est une jeune femme de 17 ans, elle se présente à l'officine avec une ordonnance de pilule OPTILOVA avec sur celle-ci de l'ANTADYS à la posologie de 2 comprimés pendant 5 jours si douleurs. Cette ordonnance est faite par son médecin généraliste.

Le pharmacien questionne Mme Y pour comprendre un peu mieux l'ordonnance. La patiente déclare qu'elle a des règles très abondantes et très douloureuses. Le pharmacien demande si elle a des douleurs à la miction et/ou des douleurs pendant les rapports, elle répond qu'en effet c'est le cas. Elle se plaint également de troubles du transit avec une alternance constipation/diarrhée et des rectorragies. Elle souffre également de douleurs dans le bas du ventre de façon quasi constante avec une irradiation de la douleur au niveau de la jambe gauche sous forme de picotements et de décharge électrique lors d'épisodes plus aigus. Le pharmacien suggère à la patiente de consulter un gynécologue pour un suivi gynécologique mais également pour vérifier l'absence de toutes pathologies et de lui parler de ses douleurs qui semblent être d'origine neuropathiques.

V.2.1.2. Entretien avec le pharmacien et traitement

Mme Y prend donc rendez-vous et reviens quelques mois plus tard avec la prescription d'un nouveau traitement la Sawis Gé. La patiente raconte au pharmacien qu'à la suite de ses conseils, elle a consulté un gynécologue qui a pris ses plaintes au sérieux et lui a prescrit une IRM. À l'IRM, des lésions étaient perçues au niveau digestif avec une infiltration du rectum, et un nodule de 5 mm retrouvé au niveau du ligament utérosacré gauche.

Le pharmacien donne alors quelques recommandations à Mme Y. Il lui explique tout d'abord que la Sawis Gé n'est pas une pilule à visée contraceptive, malgré l'aménorrhée qu'elle provoque. Elle n'a pas été mise sur le marché à but contraceptif et n'a donc pas été testée pour cette indication. Le pharmacien recommande donc à Mme Y d'utiliser un moyen de contraception mécanique pour éviter la grossesse comme le préservatif qu'il soit féminin ou masculin. La Sawis Gé, malgré l'absence d'indication de contraception, à tout de même un effet contraceptif car la dose importante de progestérone permet d'éviter l'ovulation. (33)

En parallèle, il existe plusieurs effets indésirables tels que du *spotting*, ou encore une prise de poids, des maux de têtes et des troubles de l'humeur. (90) Il est alors important de mettre en garde la patiente sur ses effets indésirables plutôt fréquents pouvant amener à une mauvaise observance et donc à un échec du traitement.

De plus la patiente précise au pharmacien que sa douleur au niveau de la jambe gauche est en effet d'origine neuropathique et elle lui tend une prescription de prégabaline à 75 mg matin midi et soir. C'est la première fois que la patiente va prendre ce médicament, le pharmacien donne donc plusieurs conseils à Mme Y.

Il vérifie tout d'abord la validité de l'ordonnance. La prégabaline étant considérée légalement comme un assimilé stupéfiant, elle fait l'objet d'une prescription sécurisée. L'ordonnance est sécurisée et valide, elle est écrite en toutes lettres sur une ordonnance laissant voir le caducée en filigrane, et il y a en bas à droite de l'ordonnance un double carré imprimé en encre bleu comportant les mentions « ordonnance sécurisée » et contenant le nombre de spécialités prescrites qui est donc d'une dans ce cas.

La prégabaline lui a été prescrite pour une double indication, traitant les douleurs neuropathiques mais aussi l'anxiété pour laquelle elle est indiquée en 3^{ème} intention. Cependant les effets indésirables sont nombreux, expliquant pourquoi ce médicament a été classé parmi les assimilés stupéfiants. Le pharmacien explique donc à Mme Y que celui-ci peut provoquer des nausées, des maux de têtes, des vertiges et ne doit surtout pas être pris en concomitance avec de l'alcool sous peine de voir les effets indésirables notamment sédatifs augmenter. (78)

Le pharmacien donne quelques conseils à Mme Y comme le fait d'utiliser une bouillote lors de crise pour détendre les muscles pelviens, d'adopter une alimentation réduisant le risque d'inflammation et de prendre rendez-vous avec un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur afin d'adapter les thérapeutiques au mieux notamment vis à vis de ses douleurs neuropathiques.

V.3. Cas clinique numéro 3

V.3.1. Mme Z, historique et traitement

Mme Z est une femme de 32 ans, se plaignant de douleurs à la respiration et de douleurs à l'épaule droite surtout aux abords de ses règles. De plus ses règles sont très douloureuses et très abondantes. Elle consulte un gynécologue qui l'ausculte et propose à Mme Z de faire une IRM pour vérifier qu'il n'y a pas d'anomalies.

Les résultats de l'IRM reviennent positifs pour des lésions diaphragmatiques et pelviennes. L'endométriose diaphragmatique est assez rare et représente seulement 0,2 % des formes d'endométriose. Les lésions se situent au niveau de la plèvre, du parenchyme pulmonaire et les voies aériennes. Les symptômes incluent des douleurs thoraciques, des difficultés à respirer, mais aussi un pneumothorax à prédominance cataméniale (à l'approche des règles).

La patiente arrive à la pharmacie en présentant une ordonnance de Decapeptyl 11,25 mg avec une injection tous les 3 mois pendant 6 mois. Le pharmacien explique à la patiente l'utilité du Decapeptyl. C'est une injection qui va permettre de réduire la propagation des lésions par un phénomène de ménopause artificielle. (45)

Cependant les effets indésirables sont nombreux et peuvent être invalidants. Ils comprennent bouffées de chaleurs, sécheresse vaginale, prise de poids, ou baisse de libido. Ils peuvent être limités grâce à une « add back therapy » par LIVIAL contenant de la tibolone, une molécule aux propriétés oestrogénique et progestative. Ces effets oestrogéniques permettent donc de contrôler les effets indésirables dus au DECAPEPTYL mais sont insuffisant pour faire progresser les lésions. (47)

Un autre effet indésirable est la dépression. Cet effet est important car les patientes souffrant d'endométriose sont plus à même de présenter des symptômes dépressifs. (45)

Le pharmacien informe donc la patiente sur les symptômes liés à la dépression tels que la tristesse constante, une perte d'intérêt pour des activités auparavant intéressantes, une prise ou une perte de poids, une dégradation de la qualité du sommeil, et une fatigue chronique. Si jamais la patiente ressent ces symptômes, il est important qu'elle le signale afin d'être orientée vers son médecin généraliste ou un psychiatre.

La patiente revient 6 mois plus tard, à la fin de son traitement, elle explique au pharmacien que les douleurs sont toujours présentes, mais que les crises se font plus rares. Elle présente une prescription provenant d'un centre de la douleur chronique. Sur l'ordonnance est présente de la duloxétine (CYMBALTA) à 60mg le matin et un TENS WIRELESS en location pendant 3 mois à renouveler et deux paires d'électrodes. Ainsi, la duloxétine est un antidépresseur permettant également de soulager les douleurs chroniques d'origine neuropathique. On peut penser que le traitement par DÉCAPEPTYL a révélé des symptômes de dépression préexistant. (45)

De plus, il lui communique quelques informations sur les effets indésirables pouvant survenir à la suite de la prise de la duloxétine, notamment des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhées, mais aussi les troubles de la libido, une prise de poids et des risques d'insomnies pour n'en citer que quelques uns. (75) Il informe également la patiente sur le délai d'action de ce genre de traitement. Selon le métabolisme, il peut y avoir un délai de 2 à 4 semaines avant d'observer une amélioration. Pour les douleurs ce délai peut-être plus long et parfois peut atteindre 3 mois. (75)

Dans l'attente d'une amélioration, la patiente peut utiliser le TENS. Le médecin spécialiste dans la gestion de la douleur lui a prescrit un TENS WIRELESS. C'est un dispositif sans fils permettant de ne pas avoir un boîtier à garder avec soi. Il est pertinent chez les personnes actives. Les électrodes sont placées aux mêmes endroits que pour le TENS ECO 2, mais les fils ne sont pas apparents et ne sont pas reliés au boîtier. (91)

La prise en charge d'une maladie chronique doit être une prise en charge globale. Cela comprend autant l'aspect physique que mental mais il doit également prendre en compte le train de vie de la patiente, lui permettant de mettre en place les stratégies discutées avec les différents professionnels de santé.

Le rôle du pharmacien est déjà d'être formé sur les « signes d'alertes » de l'endométriose, permettant d'orienter plus facilement la patiente présentant ces symptômes à un professionnel de santé pouvant établir un diagnostic. Il faut penser à discuter de ces problématiques lors de la délivrance d'une contraception, ou d'une ordonnance sur laquelle on peut retrouver des antalgiques comme de l'ANTADYS par exemple. Tisser une relation de confiance avec la patiente est indispensable pour discuter de ce genre de problématiques.

Le pharmacien reste donc un interlocuteur privilégié grâce à sa disponibilité et sa connaissance des médicaments allopathiques et de phytothérapie.

VI. Conclusion

Comme nous avons pu le voir, le pharmacien est un acteur central de la prise en charge. L'endométriose est une maladie multifactorielle, compliquée à déceler, cependant former des professionnels de santé à son diagnostic améliorerait grandement le délai de ce dernier qui est aujourd'hui de 7 ans. La coopération entre praticiens est un enjeu majeur pour le diagnostic et le suivi. Le pharmacien a une vaste connaissance des médicaments, allopathiques et de phytothérapie, ce qui lui permet de proposer des solutions multiples pour soulager la douleur.

Il est également important de comprendre qu'il y a autant d'endométriose que de femmes qui en sont atteintes. Il faut souvent tâtonner avant de trouver le bon traitement qui allie efficacité, bonne tolérance et bonne observance. De ce fait il sera souvent préférable en complément des traitements classiques, de traiter ou d'accompagner la patiente avec des produits annexes adaptés. Ces derniers peuvent également servir à traiter les effets indésirables des traitements classiques.

La prise en charge d'une maladie chronique doit être une prise en charge globale, permettant de traiter autant l'aspect physique que mental mais il doit également prendre en compte le train de vie de la patiente, lui permettant de mettre en place les stratégies discutées avec les différents professionnels de santé.

VII. Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Endométriose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>
2. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 21 mai 2024]. L'utérus et l'endomètre. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-corps-de-l-uterus/maladie/l-uterus.html/>
3. L'imagerie dans le diagnostic de l'endométriose [Internet]. 2021 [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/patient-public/endometriose/recommandations-endometriose/limagerie-dans-le-diagnostic-de>
4. Utérus - e-Anatomy - IMAIOS [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/en/e-anatomy/anatomical-structure/uterus-1541215172>
5. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
6. LE CYCLE MENSTRUEL [Internet]. CNGOF. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>
7. Petit bassin. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Petit_bassin&oldid=205167751
8. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Prise en charge de l'endométriose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Dysménorrhée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/dysm%C3%A9norrh%C3%A9e>
10. IFEM Endo [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Les types d'endométriose • IFEM Endo. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/les-types-dendometriose/>
11. Lamrabet S, Bekhouche A, Wanpouille C, Rousset P, Thomassin-Naggara I. Classification d'PEI : une nouvelle classification IRM de l'endométriose pelvienne profonde. Imagerie de la Femme. 1 déc 2021;31(4):153-62.

12. Pathorama [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: <https://v2.pathorama.ch/pathopic/1538/show>

13. Masson E. EM-Consulte. [cité 31 mai 2024]. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/51304/histologie-et-physiologie-de-l-endometre-normal>

14. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Endométriose - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endom%C3%A9triose/endom%C3%A9triose>

15. Fondation pour la Recherche Médicale [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Endométriose et implication des polluants organiques persistants. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-environnement-et-sante/pollution-environnementale/endometriose-implication-polluants-organiques-persistants>

16. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. L'endométriose : un nouveau paradigme ! Med Sci (Paris). 1 juin 2021;37(6-7):563-4.

17. @NatGeoFrance. National Geographic. 2023 [cité 17 juin 2024]. L'endométriose est-elle causée par une bactérie ? Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/recherche-gynecologie-endometriose-est-elle-causee-par-une-bacterie>

18. @NatGeoFrance. National Geographic. 2023 [cité 17 juin 2024]. L'endométriose est-elle causée par une bactérie ? Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/recherche-gynecologie-endometriose-est-elle-causee-par-une-bacterie>

19. IFEM Endo [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Le diagnostic de l'endométriose • IFEM Endo. Disponible sur: <https://www.institutendometriose.com/lendometriose/le-diagnostic/>

20. Coelioscopie. Pour le site IFEMENDO [Internet]. 2020 [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=BRUHS71eAYs>

21. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. J Clin Med. 26 janv 2022;11(3):612.

22. VIDAL [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Endométriose : un test salivaire pour éviter les retards au diagnostic ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30310-endometriose-un-test-salivaire-pour-eviter-les-retards-au-diagnostic.html>

23. Expérimentation : un test salivaire pour détecter l'endométriose [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A18044>
24. Bessaguet F, Suteau V, Desmoulière A. L'axe hypothalamo-neurohypophysaire. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2023;62(625):55-8.
25. Bessaguet F, Suteau V, Desmoulière A. L'axe hypothalamo-adénohypophysaire. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2023;62(623):57-61.
26. Eric - 2013 - Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf
27. Inserm [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Thrombose veineuse (Phlébite) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
28. Notice patient - OPTIMIZETTE 75 microgrammes, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67203730&typedoc=N>
29. Notice patient - MICROVAL, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=68486929>
30. *Gynécologie - Obstétrique : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/gynecologie-obstetrique-les-points-essentiels#>
31. Résumé des caractéristiques du produit - SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68971188&typedoc=R>
32. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
33. Résumé des caractéristiques du produit - ENDOVELA 2 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62271624&typedoc=R>

34. Résumé des caractéristiques du produit - DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64866204&typedoc=R>
35. Résumé des caractéristiques du produit - COLPRONE 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69346531&typedoc=R>
36. Résumé des caractéristiques du produit - LUTERAN 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68054823&typedoc=R>
37. Meddispar - Lutényl, Lutéran et génériques : nouvelles conditions de prescription et de délivrance, liées au risque de méningiome [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2021/Lutenyl-Luteran-et-generiques-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-liees-au-risque-de-meningiome#>
38. ANSM [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>
39. Douleurs lors des règles [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/regles-douloureuses/douleurs-regles>
40. Notice patient - MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66349230&typedoc=N#>
41. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539868/>
42. Résumé des caractéristiques du produit - KYLEENA 19,5 mg, système de diffusion intra-utérin - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63463104&typedoc=R>
43. VIDAL [Internet]. [cité 28 mai 2024]. étonogestrel : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etonogestrel-18977.html>

44. Agonistes et antagonistes de la LH-RH [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh>
45. 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 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67772596&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - LIVIAL 2,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63449204&typedoc=R>
47. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril.* févr 1996;65(2):342-8.
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 juin 2024]. RYEQO (rélugolix/noréthistérone/estradiol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341327/fr/ryeqo-relugolix/norethisterone/estradiol
49. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Gattilier - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
50. Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus.
51. Millefolii flos - herbal medicinal product | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/millefolii-flos>
52. final-community-herbal-monograph-achillea-millefolium-l-flos_en.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-achillea-millefolium-l-flos_en.pdf
53. Küpeli Akkol E, Demirel MA, Bahadır Acıkara O, Süntar I, Ergene B, İlhan M, et al. Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* sept 2015;292(3):619-28.
54. Demiot C. La douleur et les analgésiques.

55. Picard Nicolas. Pharmacologie des AINS.
56. Résumé des caractéristiques du produit - ASPEGIC ADULTES 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63936571&typedoc=R>
57. Résumé des caractéristiques du produit - ANTADYS 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61032482&typedoc=R>
58. Résumé des caractéristiques du produit - PONSTYL 250 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69565621&typedoc=R>
59. VIDAL [Internet]. [cité 12 juin 2024]. ACIDE TIAPROFENIQUE ZENTIVA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/acide-tiaprofenique-zentiva-51937.html>
60. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013. Journal Européen des Urgences et de Réanimation. oct 2013;25(3-4):197-200.
61. Paracétamol : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paracetamol-2649.html>
62. Résumé des caractéristiques du produit - ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62580656&typedoc=R>
63. VIDAL [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Tramadol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
64. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL VIATRIS 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69521824&typedoc=R>

65. Résumé des caractéristiques du produit - IXPRIIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61137241&typedoc=R>

66. VIDAL [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Codéine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>

67. Résumé des caractéristiques du produit - IZALGI 500 mg/25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67613291&typedoc=R>

68. Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos.

69. European Union herbal monograph on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex.

70. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:451-8.

71. Lettre-IEPP-n31-curcuma.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://iepp-eu.com/wp-content/uploads/2013/04/Lettre-IEPP-n31-curcuma.pdf>

72. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2004;20(1):45-53.

73. Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl*. 2023;20(3):505-30.

74. Stochino Loi E, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, et al. Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. *Int J Womens Health*. 2019;11:443-9.

75. Fiche info - DULOXETINE EG 30 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62443668>

76. Antidépresseurs dans la douleur neuropathique : deux mécanismes d'action | CNRS Biologie [Internet]. 2018 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/antidepresseurs-dans-la-douleur-neuropathique-deux-mecanismes-daction>

77. Résumé des caractéristiques du produit - LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65892928&typedoc=R>

78. Résumé des caractéristiques du produit - PREGABALINE BIOGARAN 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67243269&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>

79. Résumé des caractéristiques du produit - GABAPENTINE BIOGARAN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63072454&typedoc=R>

80. Matmédical France [Internet]. [cité 7 août 2024]. Kit nerf vague pour Electrostimulateur Tens Eco 2 SCHWA MEDICO. Disponible sur: https://www.matmedical-france.com/stimulation-nerf-vague-electrostimulateur-tens-eco-schwa-medico-xml-361_461_462-2786.html

81. 825.pdf [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.alcura-health.fr/filebrowser/download/825>

82. Livret d'indications TENS 2020_.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: https://sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/Livret%20d%27indications%20TENS%202020_.pdf

83. Patch Électrothérapie Règles Douloureuses - URGOGYN [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://urgogyn.com/>

84. diet-and-endometriosis-2.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.worcsacute.nhs.uk/documents/documents/patient-information-leaflets-a-z/diet-and-endometriosis-2/>

85. CNPMAI. La Camomille romaine, une espèce bien particulière [Internet]. Conservatoire National des Plantes. 2017 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cnpmai.net/fr/2017/11/07/la-camomille-romaine/>

86. GYNEDYSPROTECT | aragan [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.aragan.fr/complements/gynedysprotect>
87. Kikuchi AM, Tanabe A, Iwahori Y. A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning. *J Diet Suppl.* 2021;18(3):316-33.
88. VIDAL [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Petit-houx - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/petit-houx-ruscus-aculeatus.html>
89. ERGYFEMINA – Bien-être féminin - Alchémille, Gattilier - Nutergia [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergyfemina>
90. Résumé des caractéristiques du produit - SAWIS 2 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69304991&typedoc=R>
91. Stim med [Internet]. [cité 5 janv 2025]. TENS ECO Wireless Schwa Medico. Disponible sur: <https://www.stim-med.fr/product-page/tens-eco-wireless-schwa-medico>

Annexes

Annexe 1. Échelle HAD utilisée dans le service de prise en charge de la douleur chronique	75
Annexe 2. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges	76
Annexe 2.1. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)	77
Annexe 2.2. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)	78
Annexe 2.3. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)	79
Annexe 3. Qualificatif de la douleur : Questionnaire du centre de la douleur chronique au CHU de Limoges	80
Annexe 4. Échelle du retentissement émotionnel sur la douleur selon un questionnaire du centre de la douleur chronique du CHU de Limoges.....	81
Annexe 5. Inventaire de sensibilisation centrale selon un questionnaire du centre de la douleur chronique du CHU de Limoges	82
Annexe 6. Echelle du PCL-5 à remplir en amont d'une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges	83
Annexe 7. Vidéo d'une coelioscopie de résection d'endométriose réalisée à l'Hôpital de la conception à Marseille.....	84

Annexe 1. Échelle HAD utilisée dans le service de prise en charge de la douleur chronique



❖ ECHELLE HAD

Lisez chaque série de questions et soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

A. Je me sens tendu ou énervé : 3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais
D. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : 0 Oui, tout autant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus
A. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : 3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout
D. Je ris facilement et vois le bon côté des choses : 0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout
A. Je me fais du souci : 3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement
D. Je suis de bonne humeur : 3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps
A. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sens décontracté : 0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais

D. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : 3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais
A. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : 0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent
D. Je ne m'intéresse plus à mon apparence : 3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant attention que par le passé
A. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : 3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout
D. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : 0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais
A. J'éprouve des sensations soudaines de panique : 3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais
D. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision : 0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement

Annexe 2. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges



CONCERNANT VOTRE DOULEUR

1) Depuis combien de temps ressentez-vous ces douleurs (date de début) ?

2) Comment ont-elles commencé ?

3) Connaissez-vous la cause qui a déclenché vos douleurs ? S'agit-il :

- D'un accident ?
- D'une maladie ?
- D'une opération ?

- D'un accident de travail ?
- D'un effort ?
- Autre :

4) La douleur est-elle apparue : Brutalement ? Progressivement ?

Depuis le début, vos douleurs ont : Augmenté Diminué Sont identiques

5) Depuis quand est-ce un problème ?

6) Avez-vous mal tous les jours ? Oui Non : Plusieurs fois par jour ?
 Plusieurs fois par semaine ?
 Une fois par semaine ?
 Une fois par mois ?
 Variable

En moyenne, sur les 7 derniers jours, à combien (*évaluez votre douleur de 0 à 10, la note « 10 » étant la douleur maximale*) :

- Est votre douleur de fond :

- Sont les pics de douleurs :

A combien serait votre douleur acceptable :

7) Qu'est-ce qui semble aggraver vos douleurs ?

8) Qu'est-ce qui semble calmer vos douleurs ? Dans quelle(s) situation(s) êtes-vous confortable (même quelques minutes) ?

Annexe 2.1. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)



9) La douleur est-elle présente la nuit ? Comment est votre sommeil ? (délai d'endormissement, réveils nocturnes)
Si votre sommeil est perturbé, depuis combien de temps ?

10) Vous sentez-vous fatigué dans la journée ?

11) Vos douleurs ont-elles eu un impact sur votre vie sociale ? professionnelle ? familiale ?

12) Avez-vous eu des examens complémentaires (radiographie, scanner, IRM...) dans le cadre de vos douleurs
Si oui, lesquels ? *Merci de bien vouloir les amener lors de la consultation*

-
-
-
-
-
-
-

13) Avez-vous bénéficié de consultations spécialisées ?

Rhumatologue

Neurologue

Neurochirurgien

Psychiatre : Suivi toujours en cours : oui / non

Psychologue : Suivi toujours en cours : oui / non

Autres : merci de préciser.....

.....

14) Quels ont été vos différents traitements médicamenteux prescrits dans le cadre de votre douleur ? Ont-ils été efficaces ?

Efficacité

- Oui / Non

Annexe 2.2. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)



15) Parmi les techniques suivantes pour soulager la douleur, cochez celles que vous avez essayées et leur efficacité :

	Testé	Efficacité		Testé	Efficacité
- Application de pommade	Oui / Non	Oui / Non	- Psychothérapie	Oui / Non	Oui / Non
- Infiltration	Oui / Non	Oui / Non	- Thérapies psychocorporelles (Relaxation, sophrologie, méditation, hypnose...)	Oui / Non	Oui / Non
- Ostéopathie	Oui / Non	Oui / Non	- Repos	Oui / Non	Oui / Non
- Acupuncture	Oui / Non	Oui / Non			
- Mésothérapie	Oui / Non	Oui / Non	- Divertissements/détente	Oui / Non	Oui / Non
- Kinésithérapie	Oui / Non	Oui / Non			
- Neurostimulation externe (TENS)	Oui / Non	Oui / Non	- Cure thermale	Oui / Non	Oui / Non

Autres traitements **essayés efficaces**

.....

.....

Autres traitements **essayés inefficaces**

.....

.....

16) Pratiquez-vous une activité physique ? Oui Non
(sport, marche, ménage, jardinage...)

Si oui, à quelle fréquence ?

17) Merci de noter ce qui est, oui ou non, une aide pour vous face à la douleur :

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| - La famille | <input type="radio"/> oui | <input type="radio"/> non |
| - Le travail | <input type="radio"/> oui | <input type="radio"/> non |
| - Les amis | <input type="radio"/> oui | <input type="radio"/> non |
| - Les loisirs (les noter) | <input type="radio"/> oui | <input type="radio"/> non |
| - La spiritualité | <input type="radio"/> oui | <input type="radio"/> non |
| - Autre | | |

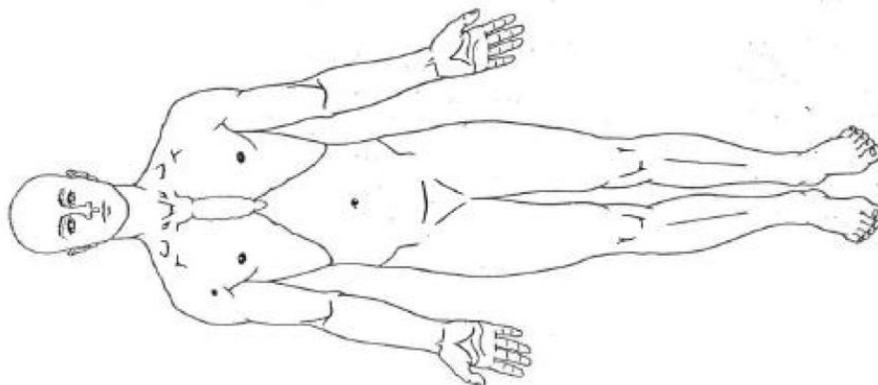
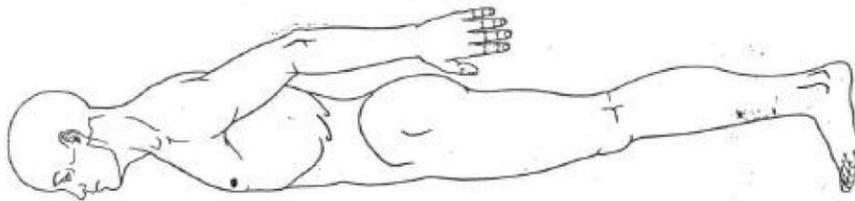
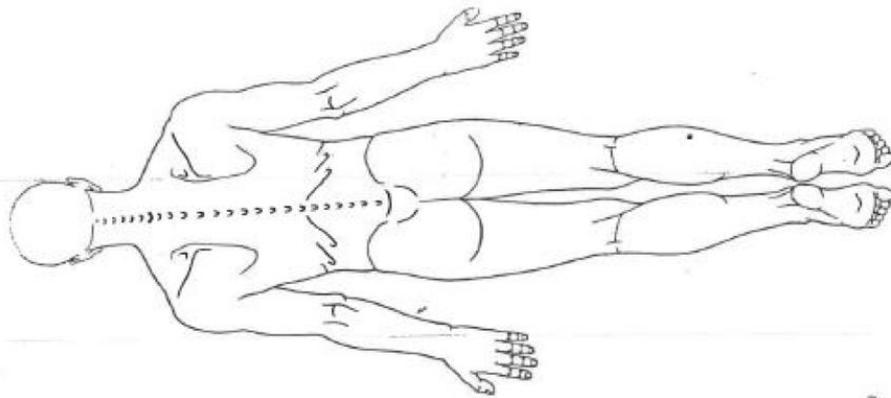
Qu'aimez-vous faire ?

18) Quelles sont vos attentes en venant à la consultation douleur ?

Annexe 2.3. Questionnaire à remplir avant une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges (suite)



Merci de bien vouloir colorier les zones douloureuses en utilisant des couleurs différentes si ce sont des douleurs différentes. Vous pouvez aussi noter la description de vos douleurs.



Annexe 3. Qualificatif de la douleur : Questionnaire du centre de la douleur chronique au CHU de Limoges



I. QUALIFICATIFS DE LA DOULEUR

QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA), VERSION ABRÉGÉE

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire votre douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement depuis les derniers 8 jours, répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Elancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En état					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillement					
Lourdeur					
Epuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Enervante					
Exaspérante					
Déprimante					

II. ÉCHELLE DU RETENTISSEMENT DE LA DOULEUR SUR LE COMPORTEMENT QUOTIDIEN

Entourer le chiffre qui décrit le mieux comment pendant les 7 derniers jours la douleur a impacté votre :

a) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

b) Moral

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

c) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

d) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison, les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

e) Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

f) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

g) Goût de vivre, envies

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

Annexe 4. Échelle du retentissement émotionnel sur la douleur selon un questionnaire du centre de la douleur chronique du CHU de Limoges



III. ÉCHELLE DU RETENTISSEMENT EMOTIONNEL

❖ QUESTIONNAIRE ABREGÉ DE BECK

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de 4 propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

A	- Je ne me sens pas triste.	0
	- Je me sens cafardeux ou triste.	1
	- Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir.	2
	- Je suis si triste et si malheureux, que je ne peux plus le supporter.	3
B	- Je ne suis pas particulièrement découragé, ni pessimiste au sujet de l'avenir.	0
	- J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.	1
	- Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.	2
	- Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.	3
C	- Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.	0
	- J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	1
	- Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.	2
	- J'ai le sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants).	3
D	- Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.	0
	- Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1
	- Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2
	- Je suis mécontent de tout.	3
E	- Je ne me sens pas coupable.	0
	- Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.	1
	- Je me sens coupable.	2
	- Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.	3
F	- Je ne suis pas déçu par moi-même.	0
	- Je suis déçu par moi-même.	1
	- Je me dégoûte moi-même.	2
	- Je me hais.	3
G	- Je ne pense pas à me faire du mal.	0
	- Je pense que la mort libérerait.	1
	- J'ai des plans précis pour me suicider.	2
	- Si je le pouvais, je me tuerais.	3
H	- Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
	- Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
	- J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
	- J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3
I	- Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
	- J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
	- J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
	- Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3
J	- Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.	0
	- J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.	1
	- J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.	2
	- J'ai l'impression d'être laid et disgracieux.	3
K	- Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
	- Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
	- Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
	- Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
L	- Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.	0
	- Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.	1
	- Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
	- Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
M	- Mon appétit est toujours aussi bon.	0
	- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
	- Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
	- Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

Annexe 5. Inventaire de sensibilisation centrale selon un questionnaire du centre de la douleur chronique du CHU de Limoges



Inventaire de sensibilisation Centrale.

INVENTAIRE DE SENSIBILISATION CENTRALE: PARTIE A

<i>Veillez indiquer pour chaque situation la proposition la plus adaptée</i>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. J'ai la sensation d'un sommeil non récupérateur quand je me réveille le matin	<input type="checkbox"/>				
2. Je ressens des raideurs et des douleurs musculaires	<input type="checkbox"/>				
3. Je fais des crises d'angoisse	<input type="checkbox"/>				
4. Je grince ou serre les dents	<input type="checkbox"/>				
5. J'ai des problèmes de diarrhée et/ou de constipation	<input type="checkbox"/>				
6. J'ai besoin d'aide pour effectuer mes activités quotidiennes	<input type="checkbox"/>				
7. Je suis sensible aux fortes lumières	<input type="checkbox"/>				
8. Je me fatigue très facilement lorsque je suis actif physiquement	<input type="checkbox"/>				
9. Je ressens des douleurs partout dans le corps	<input type="checkbox"/>				
10. J'ai des maux de tête	<input type="checkbox"/>				
11. Je ressens une gêne à la vessie et/ou des brûlures lorsque j'urine	<input type="checkbox"/>				
12. Je ne dors pas bien	<input type="checkbox"/>				
13. J'ai des difficultés de concentration	<input type="checkbox"/>				
14. J'ai des problèmes de peau tels que sécheresse, démangeaisons ou éruption cutanées	<input type="checkbox"/>				
15. Le stress aggrave mes symptômes physiques	<input type="checkbox"/>				
16. Je me sens triste ou déprimé	<input type="checkbox"/>				
17. J'ai peu d'énergie	<input type="checkbox"/>				
18. Je ressens des tensions musculaires dans la nuque et dans les épaules	<input type="checkbox"/>				
19. J'ai mal à la mâchoire	<input type="checkbox"/>				
20. Certaines odeurs, comme des parfums, me donnent des nausées et des étourdissements	<input type="checkbox"/>				
21. Je dois uriner fréquemment	<input type="checkbox"/>				
22. J'ai la sensation désagréable des jambes sans repos lorsque j'essaye de dormir le soir	<input type="checkbox"/>				
23. J'ai des difficultés à me souvenir de certaines choses	<input type="checkbox"/>				
24. J'ai eu des traumatismes au cours de mon enfance	<input type="checkbox"/>				
25. Je ressens des douleurs dans la région du bassin	<input type="checkbox"/>				

Annexe 6. Echelle du PCL-5 à remplir en amont d'une consultation au centre de la douleur chronique au CHU de Limoges



PCL-5

Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5

Voici une liste de problèmes que les gens éprouvent parfois suite à une expérience vraiment stressante. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et cocher la case pour indiquer dans quelle mesure ce problème vous a affecté **dans le dernier mois**.

Dans le dernier mois, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
1. Des souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante ?					
2. Des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante ?					
3. Se sentir ou agir soudainement comme si vous viviez à nouveau l'expérience stressante ?					
4. Se sentir mal quand quelque chose vous rappelle l'événement ?					
5. Avoir de fortes réactions physiques lorsque quelque chose vous rappelle l'événement (accélération cardiaque, difficulté respiratoire, sudation) ?					
6. Essayer d'éviter les souvenirs, pensées, et sentiments liés à l'événement ?					
7. Essayer d'éviter les personnes et les choses qui vous rappellent l'expérience stressante (lieux, personnes, activités, objets) ?					
8. Des difficultés à vous rappeler des parties importantes de l'événement ?					
9. Des croyances négatives sur vous-même, les autres, le monde (des croyances comme : je suis mauvais, j'ai quelque chose qui cloche, je ne peux avoir confiance en personne, le monde est dangereux) ?					
10. Vous blâmer ou blâmer quelqu'un d'autre pour l'événement ou ce qui s'est produit ensuite ?					
11. Avoir des sentiments négatifs intenses tels que peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte ?					
12. Perdre de l'intérêt pour des activités que vous aimiez auparavant ?					
13. Vous sentir distant ou coupé des autres ?					
14. Avoir du mal à éprouver des sentiments positifs (par exemple être incapable de ressentir de la joie ou de l'amour envers vos proches) ?					
15. Comportement irritable, explosions de colère, ou agir agressivement ?					
16. Prendre des risques inconsidérés ou encore avoir des conduites qui pourraient vous mettre en danger ?					
17. Être en état de « super-alerte », hyper vigilant ou sur vos gardes ?					
18. Sursauter facilement ?					
19. Avoir du mal à vous concentrer ?					
20. Avoir du mal à trouver le sommeil ou à rester endormi ?					

PCL-5 (8/14/2013) Weathers, Litz, Keane, Palmieri, Marx, & Schnurr – National Center for PTSD
Traduction française N. Desbiendras

Annexe 7. Vidéo d'une coelioscopie de résection d'endométriose réalisée à l'Hôpital de la conception à Marseille

<https://youtu.be/w-zj42HkYKY?si=xy-IUgzdYbo6xJpV>

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.

La prise en charge de l'endométriose à l'officine

L'endométriose est une maladie chronique se caractérisant par des lésions hormono-dépendantes présentes sur les organes du petit bassin. Elle provoque des douleurs chroniques, mais également aiguës pendant les menstruations. Elle est diagnostiquée dans la plupart des cas par IRM ou échographie.

Aucun traitement à ce jour, qu'il soit hormonal, chirurgical ou antalgique ne permet de guérir la maladie. Cependant plusieurs prises en charge sont possibles avec des traitements hormonaux, issus de la phytothérapie ou encore non médicamenteuse avec le TENS.

Le rôle du pharmacien dans le parcours de soin de ces patientes est essentiel et la coopération entre les professionnels de santé reste cruciale pour arriver à une prise en charge globale et adaptée de chaque patiente.

Mots-clés : Endométriose, IRM, antalgique, hormones, douleurs, dysménorrhées, phytothérapie, TENS, pharmacien, gynécologue.

The endometriosis healthcare management at the pharmacy

Endometriosis is a chronic disease characterized by hormone-dependent lesions in the organs of the small pelvis. It causes both chronic and acute pain during menstruation. Most cases are diagnosed by MRI or ultrasound.

To date, there is no cure, whether hormonal, surgical or analgesic. However, a number of treatments are possible, including hormonal treatments, herbal therapies and non-drug treatments such as TENS.

The role of the pharmacist in the care of these patients is essential, and cooperation between healthcare professionals remains crucial to achieving comprehensive, appropriate care for each patient.

Keywords: Endometriosis, MRI, analgesic, hormones, pain, dysmenorrhea, phytotherapy, TENS, pharmacist, gynecologist.

