

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER  
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2024

Thèses 2024 TOU3 2107

# **THÈSE**

## **POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Jeanne SEGUIN**

### **LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES FEMMES ATTEINTES D'ENDOMÉTRIOSE**

Le 30 septembre 2024

Directeur de thèse : Dr Augustin LE NAOUR

#### **JURY**

**Président : Docteur Le Naour Augustin  
1er assesseur : Docteur Taboulet Florence  
2ème assesseur : Docteur Bibal Céline  
3ème assesseur : Docteur Bretonnes Ingrid**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 24/08/2024**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU S.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

# REMERCIEMENTS

À mon directeur de Thèse Monsieur le Professeur Augustin le Naour, enseignant à la faculté de Pharmacie et chercheur au CRCT, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse, de l'investissement et de l'ensemble de l'aide que vous m'avez apporté.

À Madame le Professeur Taboulet, enseignante à la faculté de Pharmacie qui a bien voulu présider ma thèse. Merci pour tous vos conseils avisés et votre soutien pendant ces années d'études. Merci pour l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet de thèse.

À Céline Bibal et Ingrid Bretones, docteurs en pharmacie à Toulouse, merci de m'avoir montré le beau métier de pharmacien d'officine. Merci de m'avoir formé et épaulé pour mes premiers pas dans le monde professionnel. J'ai rapidement apprécié vos qualités professionnelles et amicales. Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous en remercie profondément.

À toutes ces femmes qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire. Merci à elles pour leur honnêteté et de s'être livrées à moi en toute confiance sur un sujet très personnel.

À mes parents, merci pour tout. Merci d'avoir été présents, de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée quand j'en ai eu besoin et merci pour votre patience durant ces longues années d'études qui n'ont pas toujours été faciles. Cette thèse vous est dédiée en particulier à toi ma maman chérie.

À mon frère et ma sœur : Paul et Garance, merci de faire de moi une grande sœur si fière de vous et de ce que vous devenez. Je suis si heureuse que nous soyons toujours aussi proche et j'ai hâte de tous les moments à venir que nous allons passer ensemble. Merci de m'avoir soutenu et supporté pendant toutes ces années.

À mes grands-parents : Manou, Grand-père, Mamie et Papi, qu'elle chance de vous avoir. Merci pour vos exemples de vies et tout votre amour.

À mes amies de Pharmacie : Alexandra, Manon et Mathilde. Je ne sais pas si je serais allé au bout de mes études sans vous. Merci pour nos folles soirées, nos fous rires, et votre amitié qui m'est si chère. Heureusement que vous étiez là pour aller à la BU et vivre ces moments de stress avant les examens. Vous avez toujours su me remonter le moral quand les résultats ne suivaient pas : un beau mélange de larmes et de rires.

À Anne-Sophie, mon binôme de thèse. Merci pour ta motivation, ton énergie, nos plats picards et nos échanges. Je n'aurais pas pu me motiver avec autant d'enthousiasme si tu n'avais pas été là pour égayer nos longues heures de travail.

A mes amies ad vitam eternam : Jeanne, Marie, Laurène, Hermine, Laure, Fanny et Marie-Raphaëlle. Merci pour votre amitié qui m'est si importante. Merci pour nos années d'études ensemble. Pour nos soirées de folies, nos vacances, nos projets, nos fous rires mais surtout pour nos échanges qui me font tant grandir au quotidien. Je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui si je ne vous avais pas croisé. Je suis hyper admirative et fière de tout ce que vous faites et ça me pousse toujours d'avantage à me dépasser, évoluer et grandir. Merci de

m'avoir soutenue pendant mes études et d'avoir toujours été là dans les bons comme les mauvais moments. **Des amies en or ou rien.**

Enfin, à toi Aymeric, mon fiancé, qu'elle joie de s'avoir que nous avons l'éternité devant nous. Je remercie chaque jour le ciel de t'avoir croisé et je me promets de ne jamais lâché la main que tu m'as donné.

A tous ceux qui m'ont aidé à être là aujourd'hui.

# SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés
- D'actualiser mes connaissances
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
SERMENT DE GALIEN.....	7
PRÉAMBULE .....	12
PREMIÈRE PARTIE : .....	14
INTRODUCTION SUR L'ENDOMÉTRIOSE.....	14
I.    Epidémiologie.....	15
II.   Physiopathologie.....	19
A.   Les facteurs génétiques.....	20
1) Agrégation familiale.....	20
2) Liaison génétique.....	20
3) Etude d'association génétique .....	21
4) Etude d'association génomique.....	25
5) Epigénétique.....	26
B.   Facteurs environnementaux .....	28
C.   Facteurs hormonaux.....	28
D.   Facteurs immunologiques.....	29
E.   Dysbiose intestinale (impact du microbiote) : causes ou conséquences ?.....	30
III.  Les symptômes : .....	31
IV.  Classification / Evolution :.....	32
V.   Les facteurs de risque.....	36
DEUXIÈME PARTIE :.....	38
L'IMPACT DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DANS L'AUGMENTATION DE L'ENDOMÉTRIOSE.....	38
I.    Les perturbateurs endocriniens .....	39
A.   Les pesticides organochlorés persistants .....	39
B.   Les dioxines .....	42
C.   Les biphényles polybromés (BPB) .....	43
D.   Les éthers diphényles polybromés.....	44
E.   Les substances per- et polyfluoroalkyle.....	45
F.   Les métaux .....	46
G.   Les perturbateurs endocriniens non persistants .....	47
1) Les phtalates .....	47
2) Le bisphénol A.....	48
3) Les parabènes .....	49
4) Les benzophénones.....	50
II.  L'alimentation.....	50
TROISIÈME PARTIE : .....	54
LES TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ENDOMÉTRIOSE ET SES ALTERNATIVES....	54
I.    Les traitements hormonaux.....	55
A.   Traitement hormonal de première intention .....	55
1) La contraception œstroprogestative.....	55
2) La pose d'un système intra-utérin .....	57
B.   Traitement hormonal de deuxième intention .....	57
1) La contraception microprogestative orale au désogestrel.....	57
2) Le diénogest.....	58
3) L'implant à l'étonogestrel .....	59

4) Les analogues de la gonadoliberine (GnRH).....	60
C. Traitement hormonal de troisième intention.....	61
1) L'acétate de chlormadinone (Lutéran®) .....	61
D. Les limites de la pilule.....	61
1) Les contre-indications aux œstroprogestatifs .....	62
2) Les effets indésirables des œstroprogestatifs.....	63
3) Les effets indésirables des progestatifs .....	63
II. Les traitements antalgiques.....	64
III. La chirurgie.....	65
A. Endométriose pelvienne minime à légère .....	65
B. Endométriome ovarien.....	65
C. Endométriose profonde infiltrant la vessie .....	65
D. Endométriose profonde des uretères.....	66
E. Endométriose profonde infiltrant le colon et le rectum .....	66
F. Hystérectomie conservatrice / Hystérectomie avec annexectomie bilatérale .....	66
G. Endométriose extra pelvienne : pariétale, diaphragmatique, thoracique .....	67
H. Endométriose des racines nerveuses et du nerf sciatique .....	67
IV. Les thérapeutiques alternatives.....	67
A. Plantes médicinales.....	67
1) Aromathérapie .....	67
2) Phytothérapie.....	68
3) Herbes chinoises.....	69
B. Antioxydant.....	69
C. Les traitements complémentaires pharmacologiques .....	70
1) La mélatonine .....	70
2) Le cannabidiol .....	70
D. Les traitements complémentaires physiques.....	71
1) L'acupuncture.....	71
2) La neurostimulation transcutanée (TENS) .....	71
3) L'ostéopathie .....	71
E. Les thérapies cognitivo-comportementales.....	71
1) Hypnose.....	72
2) Relaxation.....	72
V. Les nouvelles stratégies thérapeutiques en cours d'études .....	72
A. Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone.....	72
B. Les antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) .....	73
C. Les inhibiteurs de l'aromatase .....	73
D. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) .....	74
E. Les inhibiteurs de l'angiogenèse.....	74
F. Les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles.....	74
G. Les immunomodulateurs.....	74
H. Les béta-agonistes des récepteurs des œstrogènes.....	75
QUATRIÈME PARTIE : .....	76
LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES	
ATTEINTES D'ENDOMÉTRIOSE.....	76
I. Questionnaire .....	77
A. Méthodes.....	77
B. Analyses.....	77
C. Résultats.....	82
II. Les conséquences/complications d'un diagnostic tardif.....	83

A. L'infertilité.....	83
B. Une vie professionnelle impactée .....	86
III. Une orientation vers des professionnels de santé adaptés .....	87
A. Le pharmacien un acteur de première ligne .....	87
A. Le parcours <i>Fast-Track</i> - hôpital de Ranguéil .....	88
CONCLUSION.....	90
ANNEXES.....	92
BIBLIOGRAPHIE.....	98

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Estimation de l'évolution temporelle du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus.....	17
Figure 2 : en haut, risques relatifs d'endométrioses (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011-2017. En bas : probabilité que les RR soient supérieures à 1.....	18
Figure 3 : Étude d'association génétique : gènes impliqués dans l'endométriose.....	23
Figure 4 : Méta-analyse colligeant 26 séries de Zhu et al. Démontrant une relation entre le génotype GSTT1-GSTM1 et le risque d'endométriose.....	25
Figure 5: Rôle des micro-ARN (miARN) dans la traduction des ARNm.....	26
Figure 6 : Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu. (28).....	28
Figure 7 : le cycle hormonal féminin. (29).....	29
Figure 8 : Proportion de cellules inflammatoires selon les tissus et le cycle. (31)30.....	30
Figure 9 : Le rapport Firmicutes/Bacteroidetes, indicateur de dysbiose, est altéré chez les souris endométriosiques. (33).....	31
Figure 10 : les différentes formes de l'endométriose (37).....	33
Figure 11 : Tissu endométrial libre et superficiel de type muqueuse se développant à la surface du cortex ovarien (à gauche) ; et muscle nodulaire ou lisse de type adénomyose avec croissance de glandes et de stroma en forme de doigt (à droite). (41).....	34
Figure 12 : formule chimique des biphenyles polychlorés. (C <sub>12</sub> H <sub>(10-n)</sub> Cl <sub>n</sub> ).....	42
Figure 13 : Structure chimique des DDPC (C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>n</sub> O <sub>2</sub> ).....	42
Figure 14: Structure chimique des DFPC (C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>n</sub> O).....	43
Figure 15 : : Structure chimique des BPB. (C <sub>12</sub> H <sub>10-n</sub> Br <sub>n</sub> ).....	43
Figure 16 : Structure chimiques des éthers diphenyliques polybromés. (C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Br <sub>8</sub> O).....	44
Figure 17 : Structure chimique des substances per- et polyfluoroalkyle (PFAS). (C <sub>n</sub> F <sub>2n+1</sub> -R).....	45
Figure 18 : Structure chimique des phtalates. (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOR) <sub>2</sub> ).....	47
Figure 19 : Structure chimique du bisphénol A. (C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> ).....	48
Figure 20 : Structure chimique des parabènes. (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)COO-R).....	49
Figure 21 : Structure chimique des benzophénones. (C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O).....	50
Figure 22 : Mode d'action de la contraception oestroprogestative. (119).....	56
Figure 23 : Structure chimique du diénogest, un progestatif "hybride". (122).....	58
Figure 24 : Les progestatifs utilisables dans l'endométriose. (127).....	59
Figure 25 : Axe hypothalamus/hypophyse/gonades et action des agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophine (Gn-RH). (127).....	60
Figure 26 : Structure chimique de l'acétate de chlormadinone. (128).....	61
Figure 27 : Mécanisme d'action des AINS. (134).....	64
Figure 28 : La voie intracellulaire de l'action de l'aromatase et l'inhibition par les inhibiteurs de l'aromatase.....	73
Figure 29 : Arbre décisionnel de la préservation de la fertilité pour une endométriose superficielle isolée associée à une endométriose.....	84
Figure 30 : Arbre décisionnel de la préservation de la fertilité pour une endométriose ovarienne et/ou profonde associée à une infertilité.....	85
Figure 31 : Les critères d'obtention de l'ALD 31. (4).....	87
Figure 32 : Répartition des pharmaciens par section (personnes physiques). <b>Erreur ! Le signet n'est pas défini.</b>	

# PRÉAMBULE

Les témoignages de femmes qui ont souffert ou continuent à souffrir d'endométriose se multiplient depuis quelques années. Exemple, cette femme que j'ai pu interroger raconte son long parcours médical. Elle mentionne aussi que sa fille âgée de 23 ans souffre également d'endométriose. (Annexe 1)

La médiatisation de cette maladie a été si importante qu'au niveau national, les autorités sanitaires ont élaboré une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose, lancée en 2022, avec trois objectifs : renforcer la recherche, améliorer l'offre de soins et accroître la connaissance de l'endométriose.

En France, on estime que 1,5 à 2,5 millions des femmes souffrent d'endométriose, avec d'importantes répercussions sociales, économiques...

C'est une maladie gynécologique chronique de la femme qui se caractérise par le développement d'une muqueuse utérine (l'endomètre) en dehors de l'utérus, colonisant d'autres organes avoisinants. (1) Normalement le système immunitaire combat ces migrations cellulaires endométriosiques mais il s'avère défectueux chez ces femmes. Ces cellules vont donc être acceptées par le corps et vont avoir le même comportement physiologique que celles présentes dans l'utérus. Elles vont continuer à suivre le cycle hormonal féminin. (2)

Cette maladie est complexe avec des symptômes variés selon les femmes touchées. Elle peut se traduire le plus souvent par des douleurs durant les règles et les rapports sexuels, des douleurs pelviennes ; elle est de plus une source fréquente d'infertilité. Le docteur Elodie Chantalat gynécologue-obstétricien se spécialise dans la recherche de l'endométriose. Elle nous a rappelé dans une de ses conférences à l'Université Paul Sabatier en janvier 2023, qu'« il y a autant d'endométrioses que de patientes ». Cela révèle la complexité de cette pathologie et donc la nécessité d'un accompagnement personnalisé et souvent pluridisciplinaire.

Au-delà de tous les symptômes, ces femmes souffrent également d'une longue errance au diagnostic (délai estimé en moyenne à 7 ans) et d'une non reconnaissance de leur douleur. Combien de femmes sont sorties de rendez-vous médicaux avec pour seule réponse : « qu'il est normal d'avoir mal quand on est une femme et que l'on a ses règles. »

Ses causes sont également mal connues, associant plusieurs facteurs qu'ils soient liés aux menstruations, facteurs hormonaux, génétiques ou environnementaux, et aucun traitement curatif n'a pour l'instant montré d'efficacité.

Après un état des lieux de la maladie -épidémiologie, physiopathologie, symptômes, évolution et facteurs de risques -, nous étudierons l'impact des facteurs environnementaux, en particulier celui des perturbateurs endocriniens et présenterons les modes de prise en charge conventionnels et non-conventionnels.

Nous donnerons ensuite la parole à des femmes atteintes d'endométriose, pour mettre en évidence leur suivi, leur traitement et surtout leur ressenti. Nous verrons enfin le rôle clé du pharmacien, le professionnel de santé de proximité, toujours disponible pour le patient.

PREMIÈRE PARTIE :

INTRODUCTION SUR  
L'ENDOMÉTRIOSE

# I. Epidémiologie

Actuellement 10% des femmes, en âge de procréer, sont diagnostiquées d'une endométriose dans le monde. Cela représente 190 millions de femmes, un chiffre sous-estimé, car toutes les femmes ne sont pas diagnostiquées. (6) Le dernier Congrès mondial de l'endométriose à São-Paulo en 2014 rapporte des chiffres plus proches de 20 % que de 10 %, pouvant montrer une réelle augmentation de la prévalence de cette maladie.

Des séries de cas ont recensé un problème d'endométriose chez 40 à 50 % des femmes et des adolescentes atteintes de douleurs pelviennes persistantes et chez 30 à 40 % des femmes infertiles (3). Cependant, selon la méthode de sélection des patientes dans ces études, les chiffres peuvent être biaisés. Il est plus difficile d'obtenir des études sur la population globale.

- En France, une grande enquête, est réalisée en janvier 2020 en partenariat avec le laboratoire Gedeon-Ritcher, spécialisé dans la santé de la femme, et avec l'institut de sondage IPSOS : EndoVie. (4) Cette étude porte sur le parcours et la vie des femmes souffrant d'endométriose. Près de 1600 femmes y ont répondu : 66% de ces femmes prennent un traitement contre les symptômes de l'endométriose. Pour 45% d'entre elles, il s'agit d'un traitement hormonal.
- Environ 4,6 symptômes courants de la maladie sont ressentis par ces femmes. L'intensité de leur douleur est évaluée à 7,8 sur 10 pour les patientes ayant ressenti au moins un symptôme.
- 55% déclarent un impact sur leur vie sexuelle, 54% sur leur santé psychologique, et 50% sur leur santé physique. Ces chiffres montrent un lourd impact sur la qualité de vie.
- 52% des conjoints considèrent qu'ils sont la seule personne sur laquelle leur partenaire peut compter.
- 65% des femmes actives atteintes d'endométriose confient que la maladie a un impact important sur leur bien-être au travail.
- Plus d'une femme sur deux atteintes d'endométriose a des difficultés pour être enceinte. 33% ont recours à la procréation médicalement assistée (PMA) pour concevoir un enfant.

Le délai pour poser un diagnostic d'endométriose est estimé à 7 ans, en moyenne, quels que soient les pays. Les patientes peuvent le percevoir malheureusement comme de la négligence, de la méprise, de l'incompétence ou encore un manque d'écoute et de reconnaissance du corps médical. (5)

Le taux de récurrence de la maladie est estimé en moyenne autour de 20%, à 2 ans après une chirurgie. Un traitement médical approprié, au long cours et continu, peut-être nécessaire pour limiter la récurrence des lésions et/ou des symptômes. (6)

En termes d'âge, les femmes ont entre 15 et 45 ans pour la plupart mais la maladie peut être diagnostiquée dès l'âge de 10 ans c'est-à-dire dès le début des règles. Des cas extrêmes ont été retrouvés chez le nouveau-né avec une transmission *in utero* mais aussi diagnostiqués en péri-ménopause. (5)

Une étude multicentrique dans 10 pays de l'Union Européenne et des Etats-Unis, montre que le coût annuel direct (lié à la santé) et indirect (perte de productivité) a été estimé respectivement à 3113 et 6298 euros par femme atteinte d'endométriose. Les coûts des soins de santé relevaient

principalement de la chirurgie (29 %), des examens de surveillance (19 %), des hospitalisations (18 %) et des consultations (16 %). Le coût moyen, par patiente d'un séjour à l'hôpital pour l'endométriose a été estimé à 12644 dollars en 2002 soit une augmentation de 61% par rapport à 1993 (moyenne sur les 10 pays). Le coût des conséquences de l'endométriose peut contenir la prise en charge de l'infertilité ainsi que la perte de productivité des femmes concernées et de leur entourage. Aux Etats-Unis, le coût de l'endométriose a été estimé à 22 milliards de dollars chaque année. (5) En France, il est estimé à 10 milliards d'euros par an. (7)

L'endométriose est donc devenue un problème de santé publique majeur, du fait de sa prévalence, du coût de la maladie et de ses conséquences, auquel se surajoute une dimension sociétale. (5)

La plus large des études publiées, portant sur l'ensemble de la population féminine islandaise montre une tendance à l'agrégation familiale, c'est-à-dire que les apparentées d'une femme atteinte ont un risque augmenté de développer la maladie par rapport à la population générale. Ce risque estimé est multiplié par 5,2 pour une sœur et à 1,6 pour une cousine par rapport au reste de la population. (8)

De plus, une étude prospective de Santé Publique France, incluant toutes les patientes qui ont été hospitalisées sur le territoire français pour une endométriose, de 2011 à 2017, montre que le nombre d'endométriose conduisant à une hospitalisation chez les femmes de 10 ans et plus a augmenté de 8,5%, de 2011 à 2017. Chez les femmes de 25 à 49 ans, qui représentaient 68,3% des cas d'hospitalisation pour endométriose, cette augmentation est de 10,4%, entre 2011 et 2017. (Tableau 1) (9)

Année	Classe d'âge		
	25 ans	25- 49 ans	50 ans et plus
2011	1 179	19 515	7 683
2012	1 168	19 997	8 139
2013	1 171	19 656	8 056
2014	1 157	20 218	8 426
2015	1 078	20 076	8 305
2016	1 230	20 715	8 456
2017	1 179	21 614	8 444
<b>Total (%)</b>	<b>8 162 (3,9%)</b>	<b>141 791 (68,3%)</b>	<b>57 509 (27,8%)</b>
Taux brut annuel/10 000 PA sur la période d'étude	1,99	18,88	6,09

Tableau 1 : Nombre de cas observés (tous types d'endométriose) par année et classe d'âge et taux d'incidence par classe d'âge.

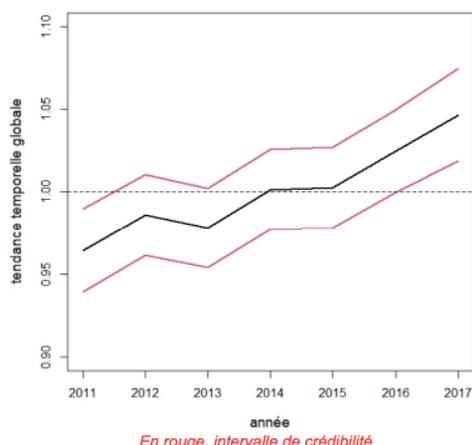


Figure 1: Estimation de l'évolution temporelle du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus. Issue d'études de Santé Publique France. (9)

Ce graphique (Figure 1) représente l'évolution du risque relatif (RR) (ligne noire) d'endométriose prise en charge à l'hôpital en fonction des années (entre 2011 et 2017), sur la France entière, ainsi que son intervalle de crédibilité (lignes rouges). Si le  $RR > 1$ , le risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital augmente et si le  $RR < 1$ , le risque diminue. La tendance de la courbe noire peut refléter une réelle augmentation d'incidence et/ou l'influence de facteurs potentiellement modifiés durant la période d'étude tels que la sensibilisation accrue des patientes et des soignants à la pathologie, le recours de plus en plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique pelvienne pour la détection et l'évolution des pratiques chirurgicales.

Tranche d'âge	RR	Intervalle de crédibilité (IC95%)
10-24 ans	0,997	(0,921 ; 1,079)
25-49 ans	1,104	(1,062 ; 1,148)
$\geq 50$ ans	1,031	(0,973 ; 1,093)

Tableau 2 : RR d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital selon les tranches d'âge de 2011 à 2017.

Cette tendance n'était pas observée pour les femmes de moins de 25 ans ( $RR = 0,997$ ). (Tableau 2)

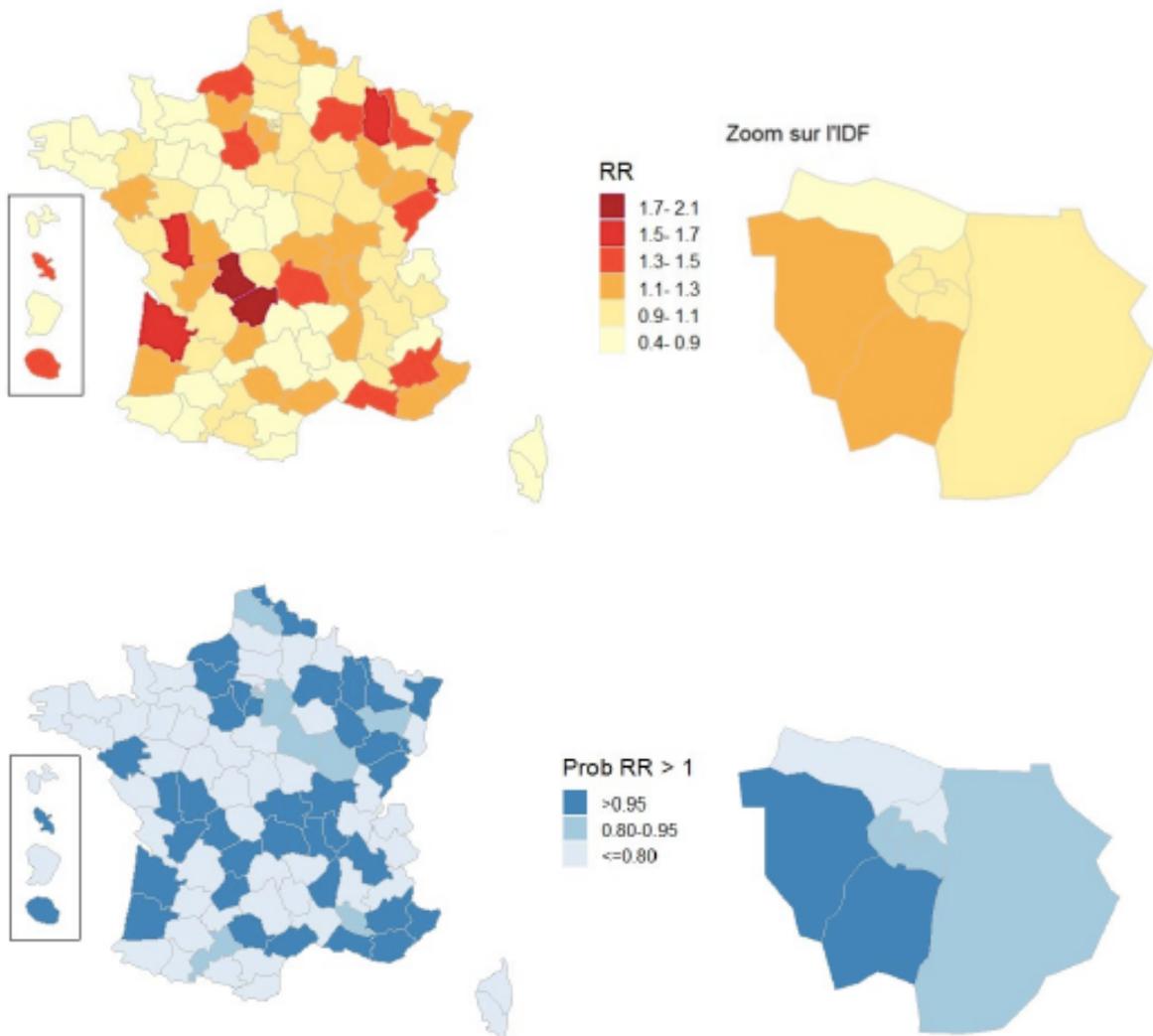


Figure 2 : en haut, risques relatifs d'endométrioses (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011-2017. En bas : probabilité que les RR soient supérieures à 1. Issue d'études Santé Publique France. (9)

La modélisation des tendances spatiales du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital (Figure 2) à l'échelle départementale montre une hétérogénéité géographique, avec des zones de risque plus élevées dispersées en France métropolitaine. La carte des risques relatifs (par rapport à 1) d'endométriose permet d'identifier des zones de surrisque et de sous-risque, et la carte des probabilités de RR supérieurs à 1 permet d'estimer l'incertitude des résultats. Les zones foncées sur les deux cartes correspondent à des zones de surrisque avec une probabilité supérieure à 0,95. La figure 2 montre que Paris et la petite couronne parisienne n'affichent pas de surrisque, mais la Martinique et la Réunion apparaissent en surrisque. (9)

Cette hétérogénéité spatiale ouvre la question des inégalités de prise en charge (déserts médicaux dans les campagnes), ainsi que des hypothèses environnementales, que je développerai dans ma deuxième grande partie : L'impact des facteurs environnementaux dans l'endométriose. L'accès aux soins devient de plus en plus complexe du fait d'un déremboursement grandissant par la sécurité sociale sur les médicaments, d'une inégalité

territoriale pour l'accès aux praticiens et d'une inégalité sociale d'autant plus importante pour les femmes. (10)

Cette étude ne prend en compte que les cas hospitalisés et ne permet pas d'estimer l'incidence réelle et le problème de santé publique, mais elle permet un suivi épidémiologique pérenne, et des analyses spatiales à une échelle fine.

## II. Physiopathologie

L'endomètre est un tissu qui recouvre la paroi interne de l'utérus. Cette muqueuse se renouvelle lors de la menstruation tout au long de la vie et permet la nidation et la croissance d'un fœtus pendant 9 mois. Chez les femmes endométriosiques, l'endomètre est anormal et peut s'implanter et proliférer sur les différents organes au voisinage de l'utérus, sous l'effet des hormones et de perturbations immunitaires.

Il existe de nombreuses hypothèses sur l'origine de l'endométriose. (11)

La « théorie de la régurgitation/de l'implantation » ou la définition purement histologique de l'endométriose correspond à la migration lors des règles de tissus endométriaux (glandes, stroma), en dehors de la cavité utérine suite aux contractions de l'utérus. La présence de ces lésions d'endométriose n'est pas systématiquement responsable de symptômes cliniques. Il s'agit donc d'une maladie lorsque l'endométriose provoque des douleurs et/ou une infertilité. L'adénomyose est aussi définie histologiquement par la présence de glandes et/ou de stroma endométriaux dans le myomètre avec en réaction une inflammation et une hypertrophie réactionnelles. Il est suggéré une origine commune entre ces deux maladies qui sont souvent associées.

Les lésions endométriosiques prédominent dans la cavité pelvienne mais elles peuvent aussi, être retrouvées, dans la cavité abdominale, au niveau du diaphragme et dans la plèvre. Il s'agit de la théorie de la dissémination ou métastase. Lors des menstruations, des cellules endométriales passent dans des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, rejoignent la circulation générale et peuvent se disséminer dans tout l'organisme. Exceptionnellement, ces cellules peuvent se retrouver en intra-parenchymateux (foie, poumon, cerveau, etc).

Une autre hypothèse est celle d'une métaplasie cœlomique : l'épithélium cœlomique est transformé en glande ressemblant à de l'endomètre.

Les lésions des nerfs utérins (dénervation) lors des césariennes ou d'épisiotomie peut entraîner des adhérences endométriales et créer des douleurs lors de la réparation des tissus (réinnervation).

De nombreux travaux semblent aussi indiquer que la croissance de fragments d'endomètre sur le péritoine sont en partie liées à un phénomène inflammatoire chronique avec un dérèglement immunitaire local.

Enfin l'endométriose est une maladie sensible aux hormones ovariennes (estrogènes) et à chaque cycle menstruel. Cette maladie est ainsi qualifiée comme hormono-dépendante. L'endométriose a parfois un caractère héréditaire, il y a donc une transmission génétique.

Ces hypothèses sont encore mal comprises et méritent davantage de recherches. C'est l'interaction de plusieurs mécanismes complexes qui aboutissent à l'endométriose.

Tableau I. Bilan : les principales théories physiopathologiques de l'endométriose (12)

<b>Théorie</b>	<b>Physiopathologie</b>	<b>Auteurs</b>
<b>Transplantation</b>	Menstruations rétrogrades	Samson
<b>Immunologique</b>	Échec de destruction des cellules endométriales dans la cavité péritonéale	Tariverdian <i>et al.</i>
<b>Métaplasie</b>	Cellules souches dormantes dans l'épithélium péritonéal	Meyer
<b>Cellules embryonnaires dormantes</b>	Migration des cellules endométriales en dehors de la cavité utérine	Signorile <i>et al.</i>
<b>Dénervation-réinnervation</b>	Anomalies de la contractilité utérine	Quinn
<b>Hormonale</b>	Dérégulation de la balance des hormones sexuelles	Dizerega <i>et al.</i>
<b>Infectieuse</b>	Inflammation de l'épithélium péritonéal	Chaudhury et Chakravarty
<b>Génétique</b>	Mutations de gènes candidats et altération des voies de signalisation	Rahmioglu <i>et al.</i> Kim et Yim
<b>Épigénétique</b>	Altération de la régulation des gènes	Guo

## A. Les facteurs génétiques

### 1) Agrégation familiale

De nombreuses études soutiennent la contribution des facteurs génétiques dans l'endométriose. Elle est déterminée par plusieurs gènes avec des variations alléliques, contrairement aux maladies mendéliennes qui n'impliquent qu'un seul gène. (13) (14) (15) Les travaux de Simpson *et al.*, issus de patientes atteintes d'endométriose prouvée en histologie, montrent que le risque d'endométriose, chez une patiente dont la sœur est atteinte d'endométriose, est multiplié par 5,8 comparé à la population témoin. Le risque de développer une endométriose chez une fille est plus de 8 fois supérieur si la mère est atteinte de cette pathologie. (16)

Des études sur des jumelles montre un risque relatif de 2,3 de développer l'endométriose si l'une d'elle est atteinte d'endométriose comparée à la population générale. Chez les jumelles homozygotes ce risque est encore plus marqué, par rapport aux jumelles dizygotes. Si une jumelle homozygote est atteinte d'endométriose, il y a 51% de risque que sa jumelle en soit aussi atteinte. (14) (15)

### 2) Liaison génétique

L'analyse de liaison a permis la détection de marqueurs génétiques de l'endométriose. Cette technique a été utilisée dans de multiples maladies mendéliennes monogéniques avec, par exemple, la détection des mutations dans les gènes BRCA 1 et 2, dans le cancer du sein. La notion de liaison génétique part du principe que deux allèles de deux gènes différents peuvent être transmis en bloc (plus la distance entre les 2 gènes est courte, moins il y a de risque de crossing over). Une première étude regroupant 1176 familles ayant au moins deux sœurs

atteintes d'endométrioses, met en évidence un locus majeur sur le bras long du chromosome 10 (10q26) et un deuxième sur le bras court du chromosome 20 (20p13). (17)

### 3) Etude d'association génétique

L'étude de *Baranov et al.*, en 2015, (figure 4) identifie les voies de signalisation qui vont être impliquées dans l'endométriose. Un polymorphisme ou une mutation de l'ensemble de ces gènes vont être lié directement ou indirectement à un risque plus important de développer une endométriose.

#### *a) Des hormones et leurs récepteurs.*

Le gène **CYP17A1** code pour une enzyme, la 17 alpha-hydrolase, qui joue un rôle majeur dans la synthèse des hormones stéroïdiennes. Cette enzyme va agir sur le récepteur à la progestérone (PR-β). La mutation de ce gène peut conduire à de multiples troubles chez l'humain (cancer de la prostate, syndrome des ovaires polykystiques, cancer du sein, *etc.*). Le gène **CYP19A1**, codant pour l'aromatase, va lui aussi agir sur la biosynthèse des hormones stéroïdiennes en synthétisant l'estradiol. Celles-ci vont en activer le récepteur à la progestérone (PR-α). Le polymorphisme de ces deux gènes est prédisposant à l'endométriose car ils peuvent augmenter le niveau d'aromatase et donc la production d'œstrogènes. Le polymorphisme du gène CYP17 se situe au niveau des nucléotides uniques à l'extrémité 5' de la région non traduite du gène. Le polymorphisme du gène CYP19 s'observe sur la répétition de tétranucléotides (TTT4) et par l'insertion/délétion de triplets nucléotidiques au niveau du quatrième intron du gène.

Le gène **ESR1** code pour un récepteur aux œstrogènes. Sa mutation est aussi à l'origine de plusieurs cancers. De plus, certains polymorphismes du gène ESR1 sont associés au risque d'endométriose.

La prostaglandine E2 (**PGE2**) intervient dans les phénomènes immunitaires et inflammatoires, jouant en particulier sur les lymphocytes. Dans l'endométriose elle est produite en excès, ce qui constitue une cible de choix dans son traitement.

#### *b) Des gènes de détoxification et des gènes impliqués dans le métabolisme.*

Le récepteur d'**aryl hydrocarbone (AHR)** reconnaît et est impliqué dans l'élimination d'un certains nombres de polluants organiques persistants (POP). Par cette liaison aux POP, le gène cible **CYP1A1** du AHR va être activé pour permettre la détoxification de ces polluants. Son expression est modifiée chez les femmes endométriosiques.

La famille des glutathion-s-transférase : le glutathion S-Transférase Mu 1 (**GSTM1**), le glutathion S-Transférase theta 1 (**GSTT1**) et le glutathion S-Transférase pi 1 (**GSTP1**), participent au mécanisme de détoxification de l'organisme. Ces enzymes agissent sur la deuxième phase réactionnelle et permettent donc l'élimination des xénobiotiques. Leur génotype est associé à une augmentation du risque global d'endométriose.

La N-acétyltransférase 2 (**NAT-2**) est une enzyme présente dans un grand nombre d'organes. Elle joue un rôle clé dans la protection contre les molécules réactives résultant d'agressions environnementales non seulement dans le foie mais dans tous les tissus cibles. C'est une enzyme importante du métabolisme (phase II) des composés cancérigènes et des médicaments. Certains polymorphismes augmentent le risque d'endométriose.

*c) Des gènes impliqués dans la prolifération et l'embryogenèse.*

Le galactose-1-phosphate uridyl transférase (**GALT**) est responsable de la conversion du galactose ingéré en glucose. L'absence de cette enzyme peut être mortelle chez le nouveau-né si le lactose (composé de galactose et de glucose) n'est pas éliminé de l'alimentation. L'endométriase serait associée à la mutation N314D du GALT.

L'inhibine beta-A (**INHBA**) inhibe la synthèse de l'hormone folliculostimulante (FSH) et la libération de celle-ci induite par la gonadolibérine (GnRH). La mutation de ce gène prédispose au risque d'endométriase.

Les gènes **HOX-10** et **HOX-11** interviennent, chez les vertébrés, dans la différenciation de nombreuses structures au stade embryonnaire. Ils ont un rôle dans l'homéostasie vasculaire.

Leur expression pourrait être associée au développement de l'endométriase.

La protéine **WNT4** favorise le développement sexuel féminin et réprime le développement sexuel masculin. Elle est impliquée dans l'oncogenèse et l'embryogénèse.

Le **CDKN2BAS** est un long ARN antisens, inhibiteur de la kinase dépendant de la cycline 2B, qui à son tour régule la prolifération de l'endomètre. Il pourrait également avoir un impact dans l'endométriase.

*d) Des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs.*

La protéine **TP-53** est un facteur de transcription qui agit dans la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie et l'apoptose.

Le gène **KRAS** code pour une protéine favorisant la prolifération de nombreuses cellules, elle est donc pro-oncogénique. Les inhibiteurs de kinase cycline-dépendante 2A et 2B (**CDKN2A**, **CDKN2B**) sont des régulateurs de croissance cellulaire. L'inactivation de ces deux inhibiteurs a été décrite dans l'endométriase.

La protéine **NFE2L3** est exprimée dans le placenta mais aussi dans le cœur, les poumons, les reins, le pancréas, le colon, le thymus, *etc.* Elle est impliquée dans diverses tumeurs malignes.

Les facteurs de réponses aux auxines (**ARF**). Ce sont des facteurs de transcriptions qui régulent la transcription des gènes de réponse de l'auxine. L'auxine agit sur la multiplication cellulaire et la différenciation.

Des altérations de ces oncogènes et de ces suppresseurs de tumeurs pourraient être impliqués dans l'endométriase.

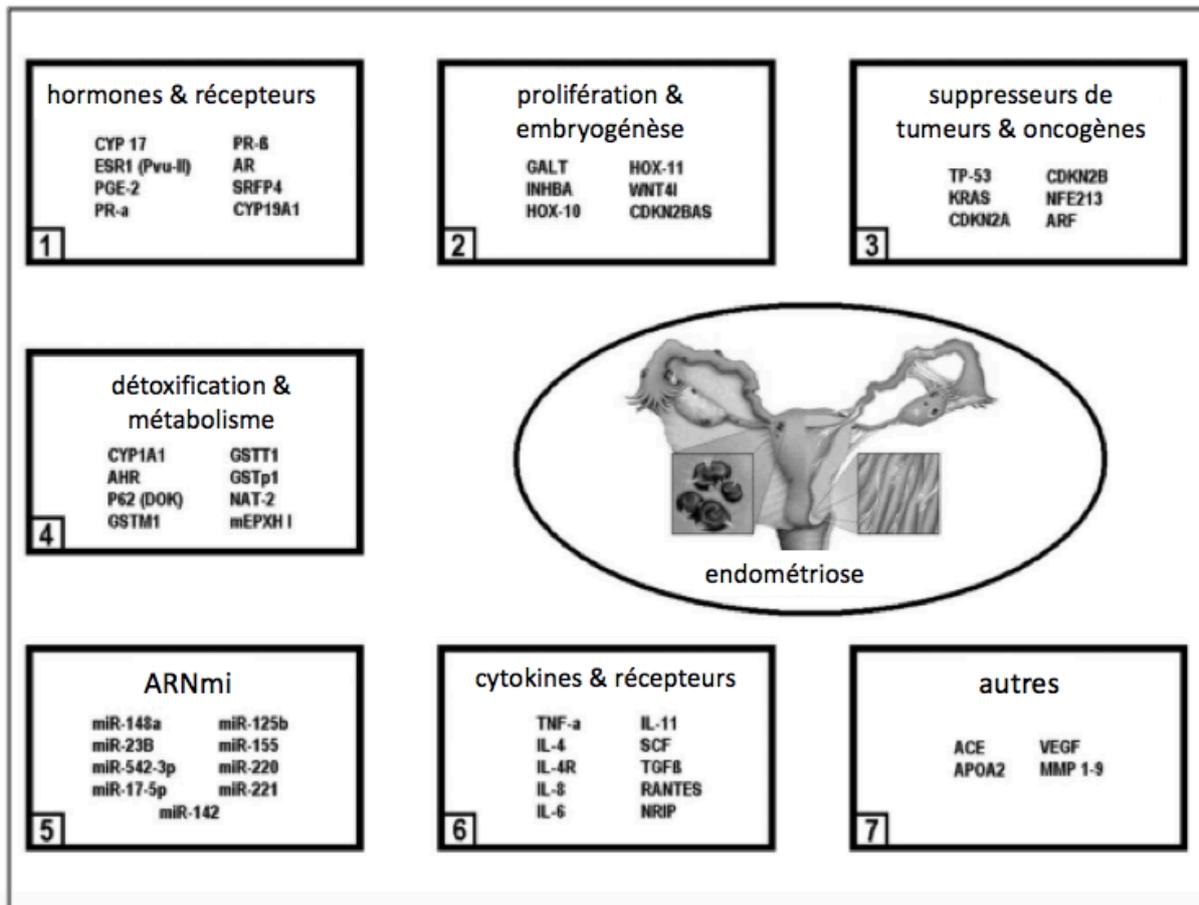


Figure 3 : Étude d'association génétique : gènes impliqués dans l'endométriose. Issue du *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. (187)

L'étude de *Kobayashi et al.*, en 2014, (tableau 3) montrent des gènes candidats qui ont été choisis selon leur pertinence physiopathologique. Ils ont été comparés chez les patientes atteintes d'endométriose et des femmes non atteintes.

Ils sont divisés en 3 grandes classes : les gènes impliqués dans la régulation du métabolisme, les gènes impliqués dans l'action des hormones stéroïdiennes et ceux impliqués dans la réponse inflammatoire ou angiogénique. Leurs polymorphismes génétiques, c'est-à-dire un ou plusieurs variants de ces gènes, sont génotypés sur un échantillon d'ADN génomique issu de patientes endométriosiques et de témoins sains pour tester le lien avec la maladie. (15)

Les gènes de susceptibilité à l'endométriose clairement identifiés dans cette étude sont *MYC* (protooncogène), *XRCC* (X-ray repair cross-complementing protein 1) impliqué dans la réparation de l'ADN en se complexant à l'ADN ligase III, *GALT* (galactose-1-phosphate uridyl transférase) impliqué dans le métabolisme du galactose et *GSTM1* (Glutathione S-Transférase Mu 1).

Genes	Gènes responsable de la progression des tumeurs		
	Gènes de susceptibilité à l'endométriase	Gènes responsables de la transformation maligne de l'endométriase	Gènes responsables de la progression du cancer
PTEN	-/+	+	+
MYC	+	ND	+
CTNNB1	-/+	ND	+
XRCC	+	ND	ND
BCL2	-/+	-/+	+
GALT	+	ND	+
GSTM1	+	ND	+
ARID1A	-	+	+
TP53	-	+	+
BRAF	-	ND	-
PIK3CA	-	+	+
ACTN4	-	+	+
TERT	-	+	+
MIB1	-	+	+
ERBB2	-	ND	+
CDKN1A	ND	ND	+
MET	-	+	+
KRAS	-	-	+

ND, non déterminé.

Tableau 3 : Gènes impliqués dans l'endométriase et dans la progression tumorale selon Kobayashi et al. 2014.

Il faut savoir que les glutathion S-transférases (GST) sont des enzymes impliquées dans la détoxification de composés toxiques cancérigènes tels que les dioxines. Il s'avère que la dioxine, un produit chimique perturbant le système endocrinien, joue un rôle dans la physiopathologie de l'endométriase chez les macaques rhésus et chez la femme. (15)

Dans la méta-analyse de *Zhu et al.*, en 2014, le polymorphisme des gènes GSTM1 et GSTT1, a montré un lien avec le risque d'endométriase. Pour l'association de ces deux gènes, l'odds ratio est de 1,33 (1,03-1,72). (Figure 5)

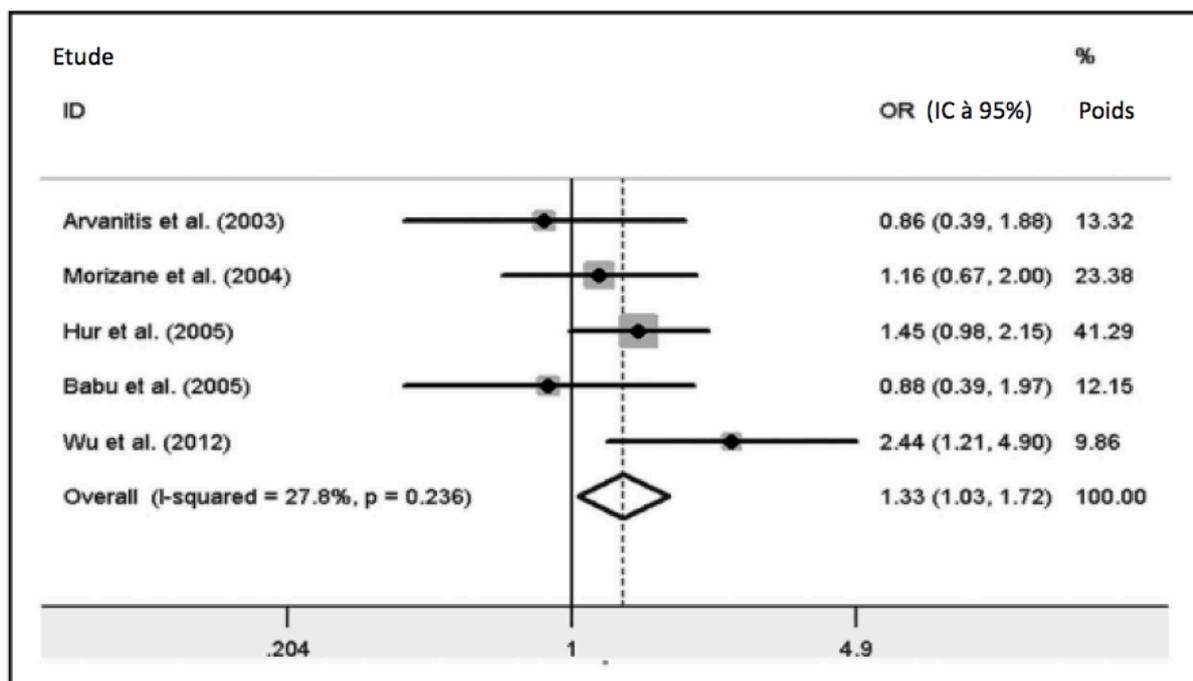


Figure 4 : Méta-analyse colligeant 26 séries de Zhu et al. Démontrant une relation entre le génotype GSTT1-GSTM1 et le risque d'endométriose.

#### 4) Etude d'association génomique

De plus, l'ensemble du génome a été étudié avec des outils haute résolution, pour identifier les polymorphismes associés à l'endométriose, pathologie multifactorielle. Le Genome-Wide Association Studies (GWAS), une méthode d'analyse qui montre les polymorphismes associés à la maladie en identifiant les variations dans l'ensemble du génome. Cette méthode va permettre l'identification de régions génomiques associées au risque d'endométriose. Une étude de *Pagliardini et al.* montre que le « single nucleotide polymorphism » rs 108559871 proche du gène *VeZatine* (VEZT) était associé aux stades 3 et 4 d'endométriose. (18) L'étude de *Zorrilla et Yatsenko* montre aussi une relation entre infertilité associée à l'endométriose et certaines anomalies de transcription de gènes dont :

- Une mutation inactivatrice de **HSD17B2** (16q23.3), une enzyme qui métabolise l'estradiol (biologiquement puissant) en estrone (faiblement oestrogénique).
- Une surexpression de **CYP19A1** (15q21.2), membre de la superfamille des cytochromes CYP450 et qui code pour l'aromatase, une enzyme participant à la biosynthèse des œstrogènes.
- Une surexpression de l'enzyme **StAR** (*protéine de régulation aigüe stéroïdogène*) (8p11.23), dans les cellules stromales endométriosiques,
- Une surexpression du facteur de transcription stéroïdogène-1 **SFI** (11q13.1) favorisant la croissance et l'inflammation du tissu endométrial ectopique. (19)

## 5) Epigénétique

Des modifications épigénétiques sont repérées dans l'endométriose. Il y a des modifications de l'organisation de la chromatine sans modification de la séquence des gènes. Cela engendre une incapacité pour les facteurs de régulation génique (répresseurs, activateurs, facteurs généraux de transcription, activateurs de la transcription des micro-ARN [miARN]) d'accéder à l'ADN. (Figure 5). Les modifications épigénétiques sont transmises d'une génération cellulaire à l'autre au cours des mitoses. Elles sont secondaires, par exemple, à une méthylation d'ADN, une modification post-transcriptionnelle des histones ou à un ARN non codant. (20) (21)

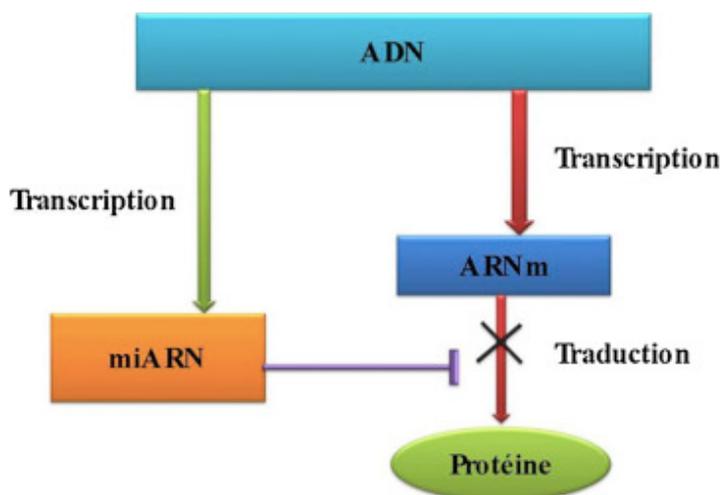


Figure 5: Rôle des micro-ARN (miARN) dans la traduction des ARNm

-les gènes hyperméthylés dans l'endométriose :

Le gène *HOXA10* est exprimé dans l'endomètre humain et son expression est augmentée au cours du milieu de la phase sécrétoire ou phase lutéale. C'est la 2<sup>ème</sup> partie du cycle féminin qui a lieu après l'ovulation (J14-J28). Cette phase correspond à l'augmentation de la progestérone circulante et à la fenêtre d'implantation de l'embryon s'il y a eu fécondation. Son expression va être considérablement réduite dans l'endomètre chez les femmes souffrant d'endométriose due à l'hyperméthylation du promoteur de ce gène. Cela entraîne une altération de la réceptivité utérine et par conséquent une baisse de la fertilité. En effet, l'hyperméthylation du promoteur de *HOXA10* entraîne la réduction de l'expression du gène dans l'endomètre de patientes endométriosiques. (22) (23)

Dans l'endométriose, les gènes de régulations des récepteurs à la progestérone vont aussi être hyperméthylés. Cela entraîne donc un faible nombre de récepteur à la progestérone dans les tissus endométriosiques. Les deux récepteurs à la progestérone (*PR-A* et *PR-B*) sont exprimés dans les composantes stromales et endothéliales de l'endomètre. Chez les personnes endométriosiques, le PR-B (avec une région promotrice hyperméthylée) est indétectable et la quantité de PR-A est réduite. Le rapport PR-A/PR-B est altéré et semble être responsable d'une résistance à la progestérone. (24)

Une hyperméthylation du gène codant pour la E-cadhérine, molécule d'adhésion intercellulaire, est également observée dans l'endométriose. Elle est impliquée dans la prolifération de

nombreux cancers. En effet la **E-cadhérine** semble avoir un rôle de suppresseur de tumeur dû à la cohésion cellulaire. Cette glycoprotéine transmembranaire, si elle est inhibée, va entraîner une rupture des jonctions intercellulaires avec perte de la polarisation et de la morphologie épithéliale, conduisant à l'invasion et à l'apparition de métastases. Les cellules tumorales peuvent migrer plus facilement. Dans deux lignées de cellules endométriales, une hyperméthylation de la région promotrice du gène de l'E-cadhérine a été observée. (25) (26)

-les gènes hypométhylés dans l'endométriose :

A l'inverse, les gènes hypométhylés vont être surexprimés. Parmi eux, il y a le récepteur  $\beta$  aux œstrogènes, le facteur stéroïdogéniques (**SF-1**) qui améliore la sécrétion d'œstrogènes et l'aromatase qui va induire une augmentation d'œstrogènes. Mais l'hypométhylation des gènes des récepteurs aux œstrogènes va aussi entraîner une diminution des PR-B au niveau des tissus endométriosiques (comme l'effet d'hyperméthylation du gène de la **PR-B**), une diminution des récepteurs aux œstrogènes alpha, une augmentation de l'expression du gène **COX2** et par conséquent de l'expression de PGE2 affectant ainsi la sécrétion d'œstrogènes et également du **VEGF** (Vascular endothelial growth factor) impliqué dans l'angiogenèse. (Figure 5)

Les œstrogènes régulent différents aspects de la réponse immunitaire et inflammatoire en modulant la production de cytokines (l'interféron (**IFN**) $\gamma$ , les interleukines (**IL**)-4-6-10-12, le **TGF $\beta$**  (transforming growth factor bêta) et le **TNF $\alpha$**  (tumor necrosis factors alpha)) et de chimiokines (**CINC-1** (cytokine-induced neutrophil chemoattractant 1), **IL8**).

Ces cytokines pro-inflammatoires induisent la production de la protéine COX-2. Elle est retrouvée surexprimée dans les tissus endométriosiques. Elle permet la production de prostaglandines (par exemple les **PGE2**), à partir d'acide arachidonique (AA). Ces prostaglandines jouent un rôle important dans la réponse immunitaire par une action inflammatoire. La PGE2 va réguler positivement la **StAR** et l'aromatase et donc augmenter la synthèse des œstrogènes. Elle favorise la prolifération cellulaire en inhibant l'apoptose et en activant le facteur de croissance 9 des fibroblastes (**FGF-9**). Elle entraîne une surexpression de la protéine **VEGF**, qui a un rôle dans l'angiogenèse et la vasculogénèse sur les cellules endothéliales. Toutes ces protéines sont des potentielles cibles thérapeutiques pour développer de nouveaux traitements. (27)

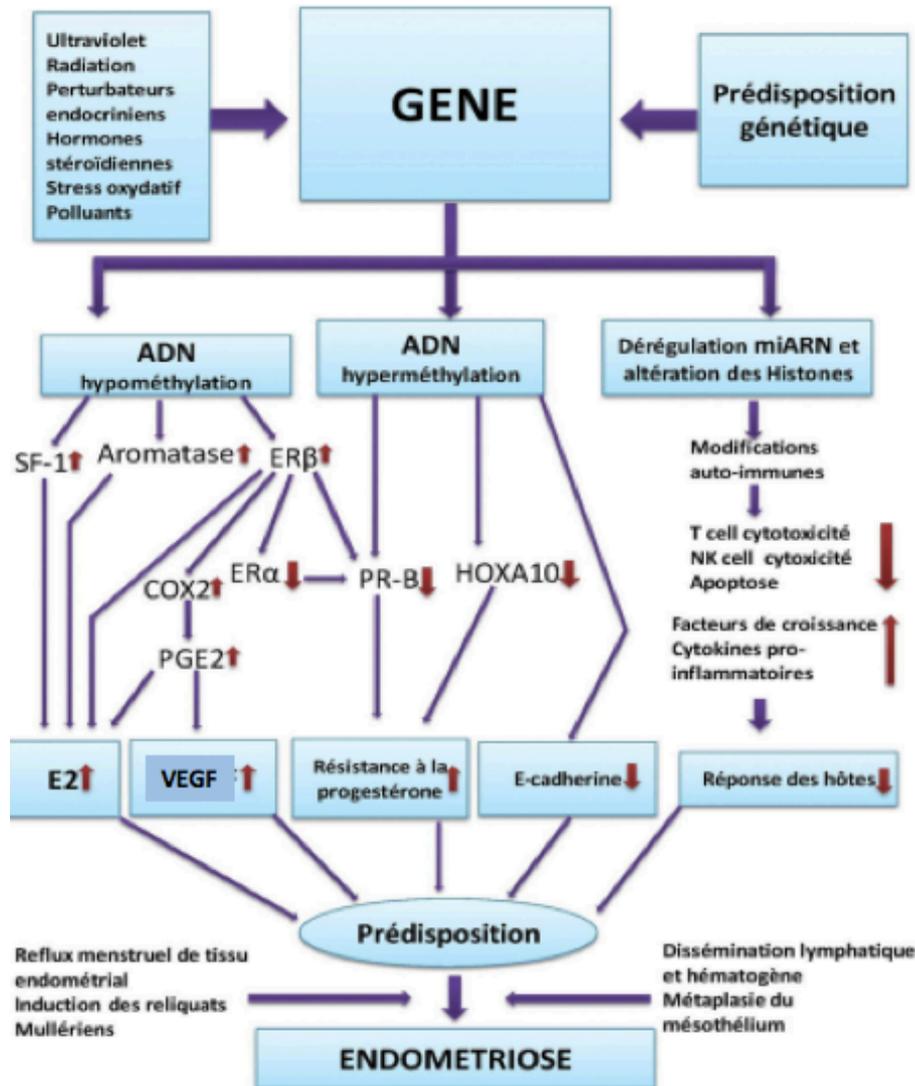


Figure 6 : Régulation épigénétique de l'endométriose selon Kokcu. (28)

## B. Facteurs environnementaux

L'impact des facteurs environnementaux, tels que les polluants et les perturbateurs endocriniens, sera développé dans la deuxième partie de ma thèse.

## C. Facteurs hormonaux

Pour rappel, en première partie du cycle, les œstrogènes font croître l'endomètre. En absence de fécondation, la chute brutale du taux d'œstrogènes et des androgènes vont entraîner l'apparition des règles et donc la desquamation de l'endomètre qui est évacué par voie vaginale. Dans l'endométriose, ces cellules de la muqueuse utérine entraînent des saignements mais qui ne sont pas évacués, entraînant des douleurs, de l'inflammation et au fil du temps des adhérences suite aux cicatrifications.

L'endométriose est dépendante du cycle féminin et en particulier de la sécrétion des œstrogènes.

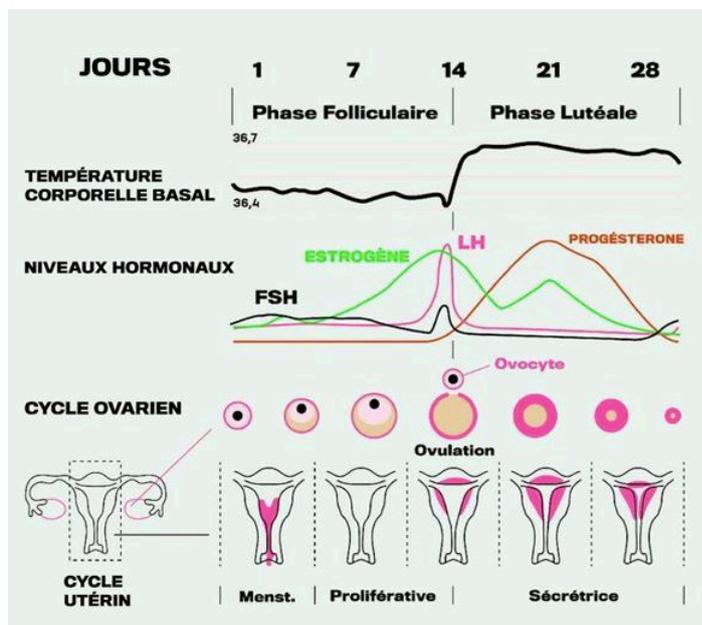


Figure 7 : le cycle hormonal féminin. (29)

Les hormones et plus particulièrement les œstrogènes agissent sur les cellules par l'intermédiaire de récepteurs. Il n'y a pas que la quantité d'œstrogènes naturels (œstradiol), produit par les ovaires, les surrénales et le tissu adipeux, qui rentrent en jeu. De nombreuses autres sources extérieures d'œstrogènes se sont ajoutées au fil des siècles. Il s'agit d'une imprégnation oestrogénique pouvant être causée par :

- la pilule contraceptive, prise de plus en plus tôt
- les traitements de la fertilité
- le traitement hormonal substitutif de la ménopause
- les produits chimiques œstrogènes-like (ex : le dioxyde de titane nanométrique, l'amiante, le bisphénol A, etc), sont des produits qui vont agir comme les œstrogènes, comme leur nom l'indique (30)
- les phytoestrogènes, sont produits naturellement par les plantes, pouvant être retrouvés dans les aliments comme le soja, les légumineuses, les céréales, etc.

## D. Facteurs immunologiques

L'endométriose est une pathologie associée à une dérégulation du système immunitaire et des mécanismes inflammatoires. En comparaison à des femmes saines, les patientes souffrantes d'endométrioses possèdent des modifications dans l'activité ou le nombre de cellules immunitaires (figure 7). Ces défauts du système immunitaire peuvent expliquer par exemple la persistance des lésions et l'infertilité des patientes atteintes d'endométrioses.

Type cellulaire	Femmes sans endométriose	Femmes atteintes d'endométriose	
		Eutopique	Ectopique
Macrophages	10 % des cellules immunitaires (16) % de cellules endométriales: Phase proliférative 1-2 % Phase sécrétoire. 3-5 % Phase menstruelle 6-15 %	Plus que chez les femmes sans endométriose (29) Pas d'augmentation en phase sécrétoire tardive → moins d'apoptose Participent à l'infertilité	MØ2 > MØ1 (30) → anti-inflammatoire → Activation LT → angiogenèse
NK utérin	30-40 % des cellules Phase proliférative < phase sécrétoire et menstruelle → Faible cytotoxicité → Favorise l'implantation embryonnaire Sécrétion de facteurs angiogéniques (VEGF + angiotensine 2)	Phase proliférative < phase sécrétoire et menstruelle  Cytotoxicité encore plus faible → Propagation des lésions Sauf si infertilité ou antécédents de fausse couche => cytotoxicité majorée	NK immatures avec cytotoxicité faible → Prolifération des lésions
Lymphocytes T	<b>CD4 &lt; CD8</b> <i>Phase proliférative :</i> - CD8 activité cytolytique et cytotoxique élevée - CD4 abondants - CD4 T reg abondants <i>Phase sécrétoire :</i> - CD8 activité réduite afin de permettre la nidation - CD4 T reg diminuent en fin de phase sécrétoire	<b>CD4 &gt; CD8 =&gt; activité cytotoxique moindre</b>  - CD8 : nombre semblable chez les patientes avec et sans endométriose.  - CD4 T reg plus abondants en phase sécrétoire que chez les patientes sans endométriose, mais ils seraient inactifs	<b>CD4 &gt; CD8</b>  - CD8 : Augmentation du nombre, pas de modification d'activité en fonction du cycle  - CD4 Th17 pro-inflammatoires - CD4 T reg Nombreux et anti-inflammatoire
Cellules dendritiques CD	Peu présentes. CD immatures nombreuses en phase sécrétoire et menstruelle → Rôle dans la détérioration des tissus lors des menstruations	Pas de variation en fonction du cycle. Accroissement de CD immatures → Facilite l'apparition de lésions endométriose	Accroissement de CD immatures Facilite l'apparition de lésions endométriose

CD4: Lymphocyte T CD4, CD8: Lymphocyte T CD8, CD4 T Reg: Lymphocyte T CD4 regulatory cells, CD4 Th17: lymphocyte T CD4 helper 17

MØ1 : macrophages de type 1, pro-inflammatoires ; MØ2 : macrophages de type 2, anti-inflammatoires, pro-fibrotiques et impliqués dans le remodelage tissulaire.

Figure 8 : Proportion de cellules inflammatoires selon les tissus et le cycle. (31)

Physiologiquement, les cellules Natural Killer (NK) utérines régulent l'invasion trophoblastique et le remodelage vasculaire. Les lymphocytes T régulateurs permettent l'immunotolérance materno-fœtale. Les cellules dendritiques et les macrophages protègent contre les infections. Si cet ensemble est mal régulé, cela entraîne un processus inflammatoire lors de l'hémorragie des lésions péritonéales. Ce phénomène va favoriser la formation des adhérences, et donc induire une distorsion des surfaces péritonéales, qui est la cause de douleurs au niveau des organes et d'anomalies de l'anatomie pelvienne. Les adhérences sont des accolements formés par la cicatrisation du péritoine, une cicatrisation qui se forme chaque fois qu'il est agressé : par une infection intra-abdominale, lors d'inflammations et suite à des plaies chirurgicales.

Une meilleure compréhension des mécanismes inflammatoires en combinaison avec le développement de thérapies ciblées offre des perspectives dans la prise en charge de l'endométriose et de ses symptômes. (31)

## E. Dysbiose intestinale (impact du microbiote) : causes ou conséquences ?

Pour rappel, le microbiote est l'ensemble de tous les micro-organismes résidant dans et sur le corps, y compris les bactéries, les archées, les protistes, les champignons et les virus.

La dysbiose est le déséquilibre ou l'altération de ce microbiote, entraînant des conséquences néfastes pour l'hôte, associé par exemple à un gain de microbes pathogènes ou une perte de probiotiques.

Les études se multiplient sur le microbiote intestinal. Elles cherchent à montrer des liens avec des pathologies de l'appareil reproducteur féminin, dont l'apparition et la progression de l'endométriose. Par exemple, les patientes atteintes d'une maladie inflammatoire pelvienne, qui résulte de l'ascension de bactéries vaginales dans l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires, présentent un risque trois fois plus élevé de développer une endométriose.

Une étude d'*Ata et al.* compare la composition du microbiote vaginal, cervical et intestinal des femmes endométriosiques de stade III/IV à des témoins sains. Une différence au niveau du genre est observée avec une abondance plus importante d'espèces potentiellement pathogènes, notamment *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Shigella* et *Ureaplasma* dans le microbiote cervical endométriosique. (32)

Une autre étude sur des souris ayant reçu une injection de tissu endométrial intrapéritonéal induisant l'endométriose, démontre le développement d'un nouveau microbiote. Le rapport Firmicutes/Bacteroidetes, indicateur de dysbiose, est multiplié par deux chez les souris endométriosiques. (33) (34)

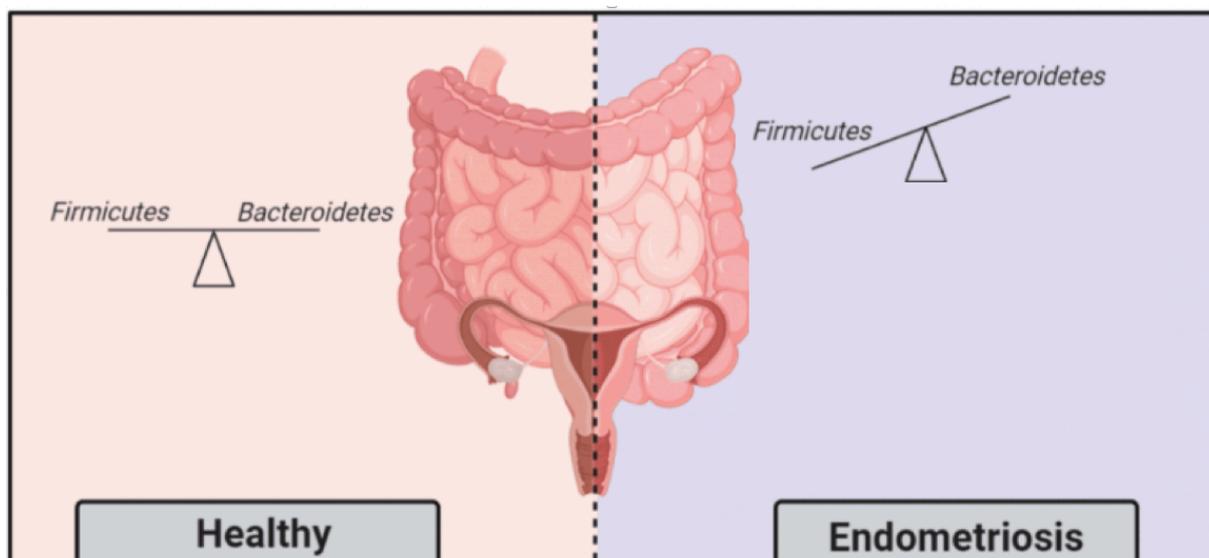


Figure 9 : Le rapport Firmicutes/Bacteroidetes, indicateur de dysbiose, est altéré chez les souris endométriosiques. (33)

Donc, lors de l'endométriose, le microbiote intestinal est altéré. Un chiffre important est que **90% des femmes touchées par l'endométriose souffrent de troubles digestifs.**

Le microbiote régule les facteurs impliqués dans le maintien d'un environnement péritonéal normal et la clairance cellulaire ectopique. La dysbiose contribue à la dérégulation des facteurs à l'origine de l'apparition et de la progression de l'endométriose.

### III. Les symptômes :

Les symptômes de l'endométriose sont nombreux mais les cinq symptômes les plus fréquents et les plus caractéristiques suivent la règle des « 5 D » :

- Dysménorrhée (douleurs lors des menstruations, pouvant irradier dans le bas du dos, les cuisses ...)
- Dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels, à l'insertion des tampons, etc.)

- Dyschésie (douleurs à la défécation associées à des douleurs digestives)
- Dysurie (difficultés et brûlures à la miction avec symptômes urinaires)
- Douleurs chroniques pouvant amener à des douleurs neuropathiques (bas du ventre, diaphragme, épaule-omoplate, cuisses, fesses, *etc.*)

L'endométriose a un grand impact au niveau physique mais aussi psychique. Cette maladie agit fortement sur le quotidien de la femme et de son entourage. Il y a un retentissement sur son estime de soi et le rapport à son corps, son intimité, sa féminité, son désir d'être mère, ses relations sociales et familiales, sa vie de couple et sa vie professionnelle. Il y a un absentéisme plus important de ces femmes au travail du fait de douleurs invalidantes chroniques. Le risque est le licenciement pour cause d'inaptitude au travail ou encore l'abandon d'un travail pour incapacité.

De nombreux autres symptômes sont répertoriés comme :

- une fatigue chronique,
- des troubles anxieux et/ou dépressifs,
- une baisse de la libido,
- une hypofertilité ou des complications de grossesse,
- des troubles digestifs (ballonnements intestinaux, nausées, vomissements, alternance diarrhées-constipation...)
- des troubles ORL (atteinte pulmonaire, pleurale, diaphragmatique avec toux, douleur : thorax, épaule notamment droite, gêne respiratoire, hémoptysie,
- une association avec des cystites chroniques, des maladies auto-immunes, des allergies, d'autres maladies inflammatoires, un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)...

Dans la plupart des cas, les symptômes débutent à l'adolescence et s'améliorent à la ménopause, même s'il arrive que la douleur persiste après la ménopause

## IV. Classification / Evolution :

Les trois formes anatomo-cliniques d'endométriose pelvienne sont :

- l'endométriose péritonéale superficielle : implants d'endomètre ectopiques localisés à la surface du péritoine.
- l'endométriome ovarien correspond à un kyste de l'ovaire endométriosique, caractérisé par son contenu liquidien couleur chocolat.
- l'endométriose pelvienne profonde (sous-péritonéale) avec des lésions qui s'infiltrent en profondeur ( > 5mm sous la surface du péritoine). (35) Il est proposé de parler d'endométriose profonde quand les lésions atteignent la musculature des organes abdomino-pelviens : ligaments utéro-sacrés (50% des cas), le cul-de-sac vaginal postérieur (15%), l'intestin (20-25%), représenté majoritairement par la face antérieure du rectum et la jonction recto-sigmoïdienne, la vessie (10%), les uretères (3%) et, au-delà de la cavité pelvienne, le sigmoïde, le colon droit, l'appendice et l'iléon terminal pour les localisations les plus fréquentes. (36) Plus rarement, il peut y avoir une endométriose thoracique ou diaphragmatique ou encore pariétale. (37) L'endométriose profonde affecte 20 à 35% des patientes présentant une endométriose.

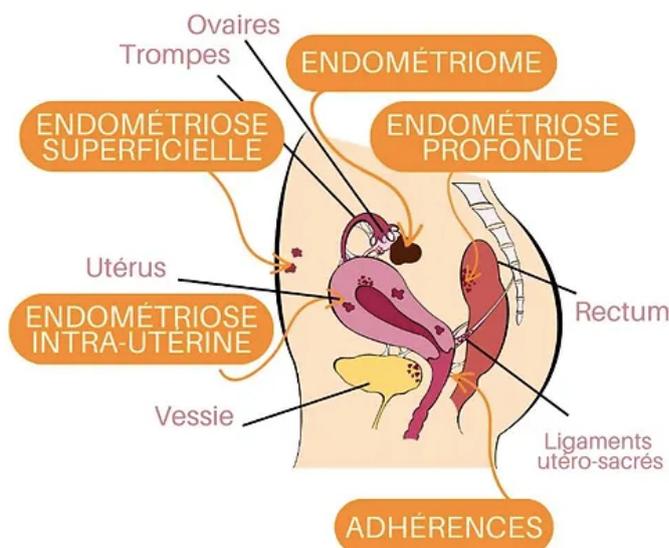


Figure 10 : les différentes formes de l'endométriose (37)

De nombreuses autres classifications ont été proposées au cours des années pour permettre l'évaluation, la localisation et la gravité de l'endométriose.

Sampson *et al.* proposent deux types d'endométrioses : une interne qui affecte le muscle utérin et une externe qui survient en dehors du muscle utérin. (38)

Plus tard, des classifications se basant sur la localisation de l'endométriose ont été proposées comme celles de de Martius et de Kistner. (39) (40)

1) Selon *Martius et al.* :

- L'endométriose génitale interne (adénomyose) localisée dans l'utérus ou les trompes de Fallope
- L'endométriose génitale externe située dans les autres parties de l'organe reproducteur
- L'endométriose extra-génitale où les lésions sont présentes en dehors des organes reproducteurs.

2) Selon *Kistner et al.* :

- L'endométriose péritonéale chevauchante : ovaires, membrane séreuse de l'utérus, ligaments utérins, trompes de Fallope, gros intestin, intestin grêle, appendice
- L'endométriose rétropéritonéale : région inguinale, cou, vagin, vulve, périnée, voies de drainage.

*Brosens* à son tour fait une classification histologique où trois types d'endométriose sont distingués :

- Le type muqueux. Il s'agit en grande majorité de la migration du tissu endométriosique au niveau des ovaires qui peut aller jusqu'à la formation d'un kyste ovarien. Grâce à une technique à double optique (salpingoscopie et cytoscopie), il est possible d'observer des kystes de l'endomètre ovarien dont 90% présentent des îlots de tissu endométrial superficiel libre se développant à la surface d'une capsule ovarienne invaginée. Par cette technique, ces îlots ressemblent à de la muqueuse et peuvent être identifiés par biopsie sélective. (Figure 11, à gauche)

- Le type péritonéal désigne la présence d'endomètre ectopiques localisés à la surface du péritoine. Il présente une diversité multifocale et morphologique :
  1. lésions précoces, actives, glandulaires ou folliculaires
  2. lésions avancés, noires, ridés
  3. lésions fibreuses, blanches

Les lésions précoces ne sont pas vouées à rester, elles vont être remplacées par des lésions plus fibreuses noires ou blanches. L'implant péritonéal est recouvert de mésothélium et est donc superficiel mais non libre, contrairement à l'implant muqueux. Ce type d'endométriose peut être diagnostiqué à l'aide d'une fine sonde optique souple qui est insérée par une petite incision au niveau de l'ombilic (laparoscopie), et en cas de doute par biopsie.

- Le type adénomyome qui se caractérise par la présence anormale de tissu endométrial dans la paroi du muscle utérin.

Cette lésion nodulaire fermée présente une matrice de muscle et de tissus fibreux avec des glandes isolées ou des groupes de glandes dans un stroma caractéristique. Elle est retrouvée généralement dans les structures pelviennes de soutien (ligaments sacro-utérins, cloison recto-vaginale). Ce type d'endométriose est fréquemment associée à des douleurs et est difficile à traiter. L'adénomyose peut être diagnostiquée par échographie pelvienne et l'IRM pelvienne. (Figure 11, à droite) (41)

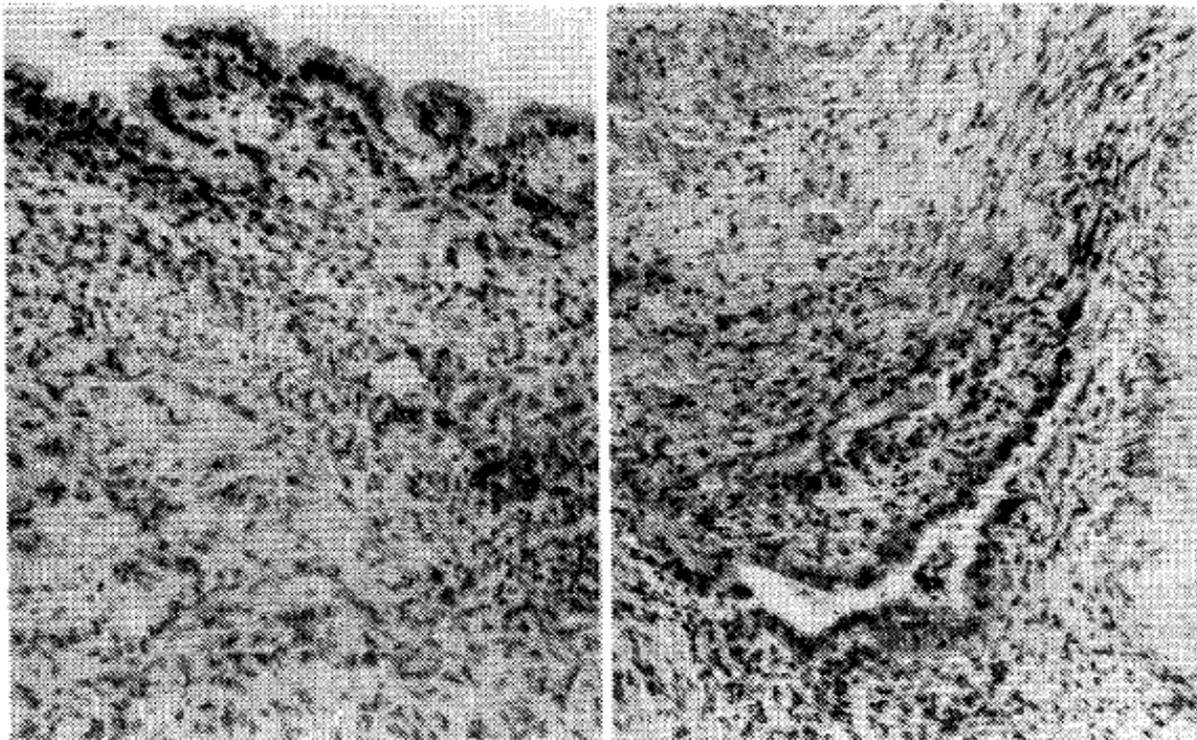


Figure 11 : Tissu endométrial libre et superficiel de type muqueuse se développant à la surface du cortex ovarien (à gauche) ; et muscle nodulaire ou lisse de type adénomyose avec croissance de glandes et de stroma en forme de doigt (à droite). (41)

L'American Society of Reproductive Medicine (ASRM), propose une classification basée sur la gravité de l'endométriose dans le but de proposer un plan de traitement efficace selon le stade de la maladie. Elle distingue donc 4 stades avec les stades I et II qui sont des stades assez légers puis les stades III et IV qui représentent les plus avancés. Pour déterminer la gravité de l'endométriose, la classification se base sur les résultats de laparoscopie ou de laparotomie. (42) La classification repose sur le score AFS (American Fertility Society) qui additionne les points

donnés pour les implants péritonéaux d'endométriose, superficiels ou profonds, leur surface, leur adhérences fines ou denses, les kystes ovariens.

- Lésions péritonéales (ne coter que la lésion la plus sévère superficielle ou profonde).

<b>Péritoine</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

- Lésions ovariennes (ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des ovaires droit et gauche).

<b>Ovaire droit</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
<b>Ovaire gauche</b>	<b>Superficielles</b>	<b>Profondes</b>
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

- Adhérences annexielles selon la circonférence (ajouter les scores des ovaires et des trompes).

<b>Ovaire droit</b>	<b>Superficielles (ou Profondes Transparentes)</b>	<b>(ou Profondes opaques)</b>
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
<b>Ovaire gauche</b>	<b>Superficielles (ou Profondes Transparentes)</b>	<b>(ou Profondes opaques)</b>
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16

<b>Trompe droite</b>	<b>Superficielles (ou Transparentes)</b>	<b>Profondes (ou opaques)</b>
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
<b>Trompe gauche</b>	<b>Superficielles (ou Transparentes)</b>	<b>Profondes (ou opaques)</b>
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

- Oblitération du douglas

<b>Partielle</b>	4
<b>Totale</b>	40

STADE DE L'ENDOMETRIOSE	DEGRE DE SEVERITE	SCORE AFS
STADE I	Endométriose minime	1-5
STADE II	Endométriose modérée	6-15
STADE III	Endométriose moyenne	16-40
STADE IV	Endométriose sévère	>40

Tableau 1 : Stade de l'endométriose selon la classification de l'AFS.

ENZIAN est une échelle descriptive en particulier pour l'endométriose profondément infiltrante. Elle considère à la fois l'existence de la lésion et la profondeur de l'invasion. Cette classification représente des compartiments distincts selon l'emplacement des foyers attribués. (43)

- Compartiment A : foyers situés dans le vagin et la cloison recto-vaginale
- Compartiment B : foyers situés dans les ligaments sacro-utérins jusqu'aux parois pelviennes
- Compartiment C : foyers situés dans le colon sigmoïde et le rectum

Cette classification prend aussi en compte les foyers de l'endomètre ectopique en fonction du lieu de leur apparition :

- adénomyose
- endométriose de la vessie
- endométriose de l'uretère
- endométriose de la paroi intestinale au-dessus du colon sigmoïde,
- endométriose des ovaires
- infiltration d'autres structures anatomiques, par exemple les téguments abdominaux.

## V. Les facteurs de risque

A l'heure actuelle les facteurs de risque de l'endométriose sont :

- Un faible poids à la naissance
- Une ménarche précoce
- Une ménopause tardive
- Des cycles menstruels courts (< 27 jours) avec des règles abondantes et prolongés (> 8 jours).
- Un faible indice de masse corporelle
- Une grossesse tardive ou une nulliparité (44)
- Des anomalies mulleriennes
- Des antécédents familiaux au premier degré atteints d'endométriose (risque 3 à 15 fois supérieur si la mère est atteinte d'endométriose), la gémellité (si une des 2 est atteintes, il y a un risque, jusqu'à 50%, que l'autre jumelle soit atteinte (45) (46),
- Un risque plus élevé chez les femmes asiatiques et plus faible chez les femmes noires comparativement aux femmes blanches. (47)

*A contrario*, les facteurs potentiels de protections contre l'endométriose sont :

- Des naissances multiples
- Un allaitement prolongé
- Une ménarche tardive

- Une utilisation à long terme de contraceptifs oraux à faible dose (continue ou cyclique)
- Une activité physique régulière (en particulier si commencée jeune, c'est-à-dire avant l'âge de 15 ans et si cela représente plus de 4 heures par semaine). (48)

DEUXIÈME PARTIE :

L'IMPACT DES FACTEURS  
ENVIRONNEMENTAUX DANS  
L'AUGMENTATION DE  
L'ENDOMÉTRIOSE

# I. Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) regroupent une grande famille de substances qui interagissent avec le système hormonal. Différentes fonctions de l'organisme vont être impactées comme le métabolisme, les fonctions reproductrices, le système nerveux, *etc.* Les sources d'exposition sont de plus en plus nombreuses et difficiles à maîtriser ; c'est pourquoi l'étude des PE représente un enjeu majeur de santé publique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les PE comme « des substances exogènes ou des mélanges qui altèrent la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations ».

Les organes qui sécrètent des hormones (thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse, *etc.*) constituent le système endocrinien. Les PE altèrent le fonctionnement de ce système. Selon la molécule considérée, ils vont :

- modifier les mécanismes de synthèse, de transport ou d'excrétion des hormones naturelles (œstrogènes, testostérone, *etc.*)
- se substituer à ces hormones en mimant leurs actions dans les mécanismes biologiques qu'elles contrôlent
- bloquer l'action de ces hormones en se fixant sur leurs récepteurs.

## A. Les pesticides organochlorés persistants

Les pesticides organochlorés sont des produits chimiques persistants utilisés comme insecticides qui ont été interdits aux États-Unis et en Europe. Ces produits chimiques peuvent s'accumuler dans les poissons. De même, du fait de leur persistance et malgré leur interdiction depuis de nombreuses années, ces pesticides sont toujours présents dans les sols et contaminent l'alimentation. Ainsi, l'alimentation est la principale voie d'exposition pour les humains. Parmi eux, nombreux sont classés comme PE avec des effets néfastes sur la santé humaine et plus particulièrement sur la santé de la femme.

Une étude globale cas-témoin, réalisée à Atlanta, a quantifié au niveau sérique six pesticides organochlorés ou leurs métabolites : l'aldrine, l'hexachlorure de bêta-benzène ( $\beta$ -BHC), le dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène (DDE), l'hexachlorobenzène (HCB), le mirex et trans-nonachlore (t-nonachlore).

Cette étude regroupe des femmes subissant une laparoscopie incidente, pour des indications gynécologiques diagnostiques ou thérapeutiques, dans l'un des deux hôpitaux affiliés à l'université qui réalise l'étude. Après informations, 84 femmes (réponse de 84%), entre 18 et 40 ans, ont accepté d'y participer. Un questionnaire standardisé leur est posé avant l'intervention chirurgicale pour obtenir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques (éducation et revenu du ménage), les antécédents reproductifs et médicaux, le mode de vie et les facteurs de confusion potentiels : gravidité (nombre de grossesses qu'elle qu'en soit l'issue), l'indice de masse corporelle et le tabagisme actuel. (49) (50) (Tableau 2)

Les pesticides organochlorés vont être regroupés par structure chimique. Pour le tertile le plus élevé en concentration en fongicides aromatiques, il est observé des odds ratio (OR) adaptés significativement élevés (aOR = 5,3 ; IC à 95%, 1,2-23,6). Pour le tertile le plus élevé des

insecticides cyclodiènes (aOR= 2,7 ; IC à 95%, 0,8 à 9,5) et le tertile intermédiaire des insecticides chlorés (aOR = 1,6 ; IC à 95%, 0,5 à 5,3), les OR adaptés sont élevés mais pas statistiquement significatif. (Tableau 3)

***Un odds ratio supérieur à 1 signifie que l'évènement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B.***

Donc, l'exposition aux pesticides organochlorés est associée à un risque significativement plus important de développer une endométriose (groupe A) pour les fongicides aromatiques.

Il est observé une augmentation du risque en fonction du tertile, pour les pesticides HCB et t-nonachlore. Il faut une interprétation prudente pour les effets de l'aldrine, le  $\beta$ - BHC et le mirex qui ont également des rapports de cotes (ou odds ratio) élevés mais sur un nombre limité de femmes présentant des concentrations supérieures à la limite de détection.

Seuls les fongicides aromatiques ont une augmentation significative du risque (environ cinq fois supérieure) lorsqu'ils sont regroupés par structure chimique. (51) (tableau 3)

**Tableau III : Tertiles de pesticides organochlorés sériques regroupés par structure chimique et probabilité d'un diagnostic d'endométriose.**

Groupes de pesticides organochlorés (ng/g de sérum)	Endométriose, n	Pas d'endométriose, n	OU (IC à 95 %)	aOR (IC à 95 %) <sup>a</sup>
<i>Fongicides aromatiques<sup>b</sup></i>				
>0,04	14	13	3,8 (1,2-12,3)	5,3 (1,2-23,6)
0,02 à 0,04	9	17	1,9 (0,5-6,2)	1,9 (0,5-7,3)
<0,02	6	20	Référent	Référent
Moyenne ± ET	0,04 (±0,03)	0,03(±0,03)		
<i>Insecticides chlorés<sup>c</sup></i>				
>0,093	9	18	1,1 (0,3-3,4)	1,0 (0,3-3,7)
0,062 à 0,093	12	15	1,7 (0,5-5,3)	1,6 (0,5-5,3)
<0,062	8	17	Référent	Référent
Moyenne ± ET	1,23 (±1,50)	0,83 (±0,41)		
<i>Insecticides cyclodiènes<sup>d</sup></i>				
>0,100	12	15	2,8 (0,9-9,1)	2,7 (0,8-9,5)
0,065 à 0,100	11	15	2,6 (0,8-8,5)	2,2 (0,6-7,8)
< 0,065	6	21	Référent	Référent
Moyenne ± ET	0,10 (±0,06)	0,09 (±0,07)		

OU, rapport de cotes; IC à 95%, intervalles de confiance à 95%; SD, écart type.

un

aOR, rapport de cotes ajusté en fonction des lipides sériques totaux (mg/dl de sérum) et du tabagisme actuel (oui/non).

b

Comprend l'hexachlorobenzène (HCB).

c

Comprend l'aldrine, le mirex et le *t*-nonachlore.

d

Comprend le β-BHC et le dichloro-diphényl-dichloroéthylène (DDE).

## B. Les dioxines

Les dioxines, une famille de 210 composés d'hydrocarbures chlorés, sont des matières résiduelles issues de divers procédés industriels (incinération des déchets et industries sidérurgiques) et sont donc très résistantes dans l'environnement. Elles sont stables et se dissolvent facilement dans les lipides. Elles sont transportées par les poussières en suspension dans l'air ou dans les eaux. La mesure de leur toxicité se fait avec l'échelle ITEQ (International Toxic Equivalent Quantity), établie à partir de la dioxine de Seveso. L'OMS a donc fixé, à partir de cette échelle, la dose maximale tolérable à 4 pg/j/kg de poids corporel et recommande une valeur guide à 1pg/j/kg.

### a) Exposition aux biphényles polychlorés (PCB)

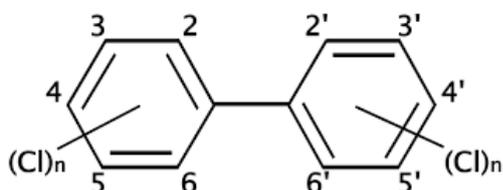


Figure 12 : formule chimique des biphényles polychlorés. ( $C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$ ) (188)

La structures (lipophile) des biphényles polychlorés (PCB) est à l'origine de leur résistance dans l'environnement (grande stabilité chimique, thermique et biologique). Les PCB sont une famille de molécules chimiques de synthèse massivement utilisés, comme lubrifiants ou dans la fabrication de transformateurs électriques, entre 1930 et 1970 avant leur interdiction. Ils se désagrègent très peu et continuent de s'accumuler dans les chaînes alimentaires, le tissu adipeux, le sang et les sols. (52) Les PCB perturbent le système endocrinien en se liant aux récepteurs des œstrogènes ou des androgènes.

Depuis plus de trente ans, une douzaine d'études ont été publiées sur le lien de causalité de l'endométriose et l'exposition au PCB. Par exemple en 2015, *Martinez-Zamora et al.* montrent une association avec la survenue de l'endométriose (OR ajusté = 1,62 ; IC à 95% : 1,21-2,17), pour le 3,3',4,4',5-pentachlorobiphényle (**PCB 126**). (53)

En 2012, dans l'étude de *Vichi et al.* la même observation est faite pour le congénère 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphényle (**PCB 153**) (OR ajusté = 3,97 ; IC à 95% : 1,51-10,5). (54)

### b) Exposition aux dibenzodioxines polychlorées et aux dibenzofuranes polychlorés

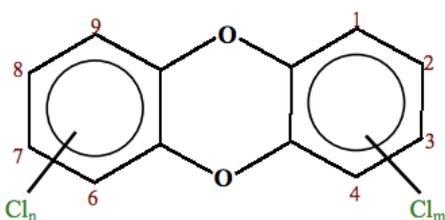


Figure 13 : Structure chimique des DDPC ( $C_{12}H_4Cl_nO_2$ ) (188)

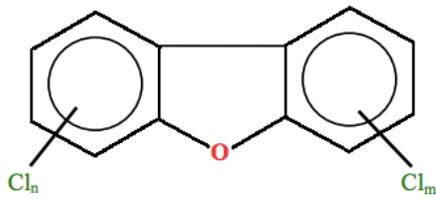


Figure 14: Structure chimique des DFPC ( $C_{12}H_6Cl_nO$ ) (188)

Les dibenzodioxines polychlorées et les dibenzofuranes polychlorés sont toxiques par leurs liaisons qu'ils vont créer avec les récepteurs spécifiques AhR. Un groupe aryle est un groupe fonctionnel qui dérive d'un hydrocarbure aromatique (ex : le groupe phényle,  $C_6H_5-$ , dérive du benzène). Ces composés s'accumulent également dans les tissus à forte teneur en graisses.

Au cours des dix dernières années, deux études cas-témoins, sur l'exposition de ces produits chimiques et l'apparition d'endométriose, ont été réalisées. Les mesures ont été effectuées dans le tissu adipeux en évaluant l'exposition de deux dibenzodioxines : la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (**TCDD**) et la 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzodioxine (**PeCDD**) et deux dibenzofuranes : 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofurane (**PeCDF**) et octochlorodibenzofurane (**OCDF**). Pour les dibenzodioxines, les auteurs ont obtenu des résultats similaires et significativement associés à l'endométriose :

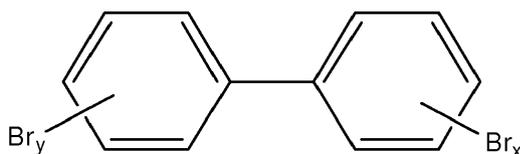
- Avec pour le PeCDD, un OR ajusté = 1,82 ; IC à 95 % : 1,36-7,14 et pour le TCDD, un OR ajusté = 1,41 ; IC à 95 % : 1,12-2,10 (Martínez-Zamora *et al.* 2015). (55)
- Avec pour le PeCDD, un OR ajusté = 2,20 ; IC à 95 % : 1,23-4,25 et pour le TCDD, OR ajusté = 1,65 ; IC à 95 % : 0,95-3,02 (Ploteau *et al.* 2017). (56)

Pour l'OCDF, les deux études divergent. Une association significative est observée, (OR ajusté = 5,42 ; IC 95% : 2,73-12,85) dans l'étude de Ploteau *et al.*, alors que dans l'étude de Martínez-Zamora *et al.*, aucune association n'est observée. Pour l'OCDF, il peut donc s'agir d'une activité agoniste modérée au niveau du récepteur AhR. D'autres mécanismes pourraient donc jouer un rôle dans la pathogénèse de l'endométriose.

L'étude cas-témoins de Martínez-Zamora *et al.*, menée en Espagne, s'est fait auprès de femmes subissant une chirurgie laparoscopique pour cause d'endométriose infiltrante profonde (EIP). Le diagnostic d'endométriose est confirmé par IRM et échographie transvaginale.

L'étude cas-témoin de Ploteau *et al.*, en France, a identifié des femmes ayant une EIP lors d'examen gynécologique de routine. Celles qui étaient éligibles à l'étude recevaient une proposition pour y participer. Si elles acceptaient, la confirmation d'endométriose se faisait par un examen anatomopathologique, une chirurgie de confirmation et une IRM.

### C. Les biphényles polybromés (BPB)



(I)

Figure 15 : : Structure chimique des BPB. ( $C_{12}H_{10-n}Br_n$ ) (188)

Les BPB sont une classe de biphényles halogénés avec un à dix atomes d'hydrogène qui sont remplacés par des atomes de brome. Ils ont 209 congénères possibles et une configuration similaire des atomes de brome, que les PCB.

Ils ont été utilisés comme ignifugeants dans les textiles, les plastiques et les équipements électroniques. Ils sont présents dans l'air, la poussière, le sol, les poissons, le lait, la viande et les produits laitiers. (57)

Seule l'étude clinique cas-témoins de *Ploteau et al.*, en 2017, a montré que l'exposition à un BPB, le **BPB 153** (2,2',4,4',5,5'-hexabromobiphényle), augmentait significativement le risque de survenue d'une endométriose (*OR ajusté* = 3,9 ; *IC* à 95 % : 1,60-11,60). (58)

Les femmes recrutées pour l'étude avaient toutes entre 18 et 59 ans et étaient françaises.

## D. Les éthers diphényliques polybromés

Les éthers diphényliques polybromés (PBDE) sont des produits chimiques ignifuges. Ils sont ajoutés à de nombreux produits pour les rendre plus résistants à la combustion (textiles et thermoplastiques utilisés en électronique). Leur structure se compose de deux cycles phényles couplés à l'oxygène et capables de lier un à dix atomes de brome. Il y a donc 209 molécules de la famille des PBDE. Du fait de leur grande stabilité, ils peuvent se déplacer sur de longues distances dans l'air ou dans l'eau et se bio accumulent dans les tissus humains. Ils ont une lipophilie et une hydrophobie très élevée. L'exposition à ces polluants peut avoir lieu par le système respiratoire, l'ingestion orale, l'allaitement ou l'absorption cutanée. (59)

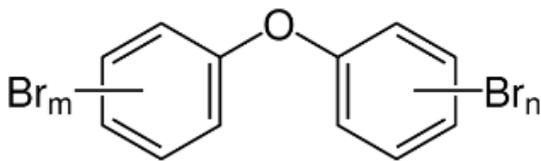


Figure 16 : Structure chimiques des éthers diphényliques polybromés. ( $C_{12}H_2Br_8O$ ) (188)

Ici aussi, seule l'étude de *Ploteau et al.* en 2017, a montré une augmentation significative des risques de développement de l'endométriose lors de l'exposition aux PBDE. Cette étude a été menée en France sur un groupe de 99 femmes. 55 d'entre elles présentent une endométriose infiltrante profonde associée ou non à une endométriose ovarienne et 44 représentent le groupe contrôle. Parmi les huit PBDE mesurés dans les tissus adipeux, un seul (le **PBDE-183** : 2,2',3,4,4',5',6-heptabromodiphényléther) présente une association positive avec le risque d'endométriose pour le groupe présentant une endométriose infiltrante profonde (*OR ajusté* = 1,64 ; *IC* 95% : 1,05-2,71). (56)

## E. Les substances per- et polyfluoroalkyle

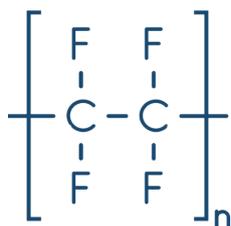


Figure 17 : Structure chimique des substances per- et polyfluoroalkyle (PFAS). ( $C_nF_{2n+1}-R$ ) (188)

Les substances per- et polyfluoroalkyle (PFAS) sont composés de nombreux atomes de fluor attachés à une chaîne alkyle. Ils sont très résistants dans l'environnement car se présentent sous forme d'anions dissociés et vont donc s'accumuler dans les chaînes alimentaires des océans et des organismes marins. Ces substances vont être utilisées comme tensioactifs dans l'industrie (plus de 1400 PFAS introduites), lubrifiants, cires, agents anti-incendie, nettoyeurs pour prothèses dentaires, shampoings, produits pharmaceutiques et dans les emballages alimentaires. (60) La transmission à l'Homme se fait par le biais d'aliments contaminés, d'eau et de poussières domestiques.

Les PFAS sont toxiques pour le système endocrinien. Ils ont une action sur le taux d'hormones thyroïdiennes et peuvent détériorer le fonctionnement du système reproducteur en ayant un impact sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. (61)

Trois études ont trouvé une association entre l'endométriose et l'exposition aux PFAS.

En 2016, l'étude de *Campbell et al.*, a recherché les substances dans des échantillons de sérum de 753 femmes américaines classées en quartiles croissants du dosage d'analyte. L'**APFO** (acide perfluorooctanoïque) : OR ajusté = 5,45 ; 95 % 1,19-25,04 — troisième quartile (23 femmes endométriosiques VS 167 non endométriosiques avec un analyte dosé à 2,70-3,99 ng/ml) et l'**APFN** (acide perfluorononanoïque) : OR ajusté = 5,27 ; IC à 95 % : 1,20-23,06 — troisième quartile (22 femmes non endométriosiques VS 175 non endométriosiques avec un analyte dosé à 0,80-1,19 ng/ml), ont montré une association significative avec le risque d'endométriose. (62)

Dans l'étude de *Louis et al.*, menée en 2012, deux substances organofluorées, analysées dans le sérum de la cohorte opératoire, été associées à une probabilité croissante de développer une endométriose. Il s'agit là aussi de l'**APFO** (OR ajusté = 1,89 ; IC à 95 % : 1,17-3,06) et de l'**APFN** (OR ajusté = 2,20 ; IC à 95 % : 1,02-4,75). (63)

Enfin, dans l'étude de *Wang et al.*, publiée en 2017, 157 personnes atteintes d'endométriose confirmée chirurgicalement et de 178 témoins, seul l'acide perfluorobutane sulfonique (**PFBS**) était associé de manière statistiquement significative au risque d'infertilité lié à une endométriose parmi dix PFAS mesurés et analysés (APFO, SPFO, SPFB, APFHp, SPFHx, APFN, APFD, APFU, APFDo). (64)

## F. Les métaux

Les métaux lourds font partie des PE car ils présentent une activité hormonale et ont donc une action sur la santé reproductive et le système endocrinien.

Les métaux sont des éléments naturels chimiquement stables, avec des demi-vies de plusieurs décennies, et ont donc tendance à s'accumuler dans les tissus humains et dans l'environnement. Ils sont considérés comme des éléments traces du fait de leurs faibles concentrations, de l'ordre du ppb (part per billion = partie par milliard, soit un rapport de  $10^{-9}$ ). (65)

Sept études, principalement en Asie, montrent une association entre l'exposition à certains métaux (le cadmium, le plomb, le cuivre, le mercure, le nickel, le manganèse, le fer, l'aluminium, le chrome) et l'endométriose. Une des hypothèses de ce lien est l'activation des cellules phagocytaires par des cytokines pro-inflammatoires et chimiotactiques. Cela entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, et donc potentiellement d'une progression de l'endométriose. (66) Ces études considèrent séparément l'exposition aux différents métaux. L'effet additif ou l'interaction chimique pourrait exacerber les effets néfastes sur la santé.

### a) Exposition au mercure

L'étude de *Zhang et al.* en 2021 révèle une association positive entre le risque d'endométriose (multipliée par 3) et la concentration en mercure dans le sang total dans le deuxième tertile par rapport au premier tertile (OR = 2,77 ; IC à 95% : 1,47-5,47). (67)

### b) Exposition au cadmium

Le cadmium altère les cycles cellulaires ce qui entraîne une perturbation de l'adhésion et de la signalisation cellulaire, une augmentation du stress oxydatif et de l'apoptose, des dommages de l'ADN et des altérations épigénétiques. Une revue de la littérature menée, en 2015 par *Rzymiski et al.*, chez des femmes atteintes d'infertilité inexplicée a retrouvé des taux élevés de cadmium au niveau de l'endomètre. Il est donc suggéré que le dysfonctionnement de l'endomètre et l'échec de l'implantation peuvent être causés par le cadmium. (68)

### c) Exposition au plomb

L'étude transversale de *Lai et al.*, en 2017, regroupant 68 patientes stériles atteintes d'endométriose (cas) et 122 femmes stériles sans endométriose (témoins). Cette étude a montré une association statistiquement significative entre l'endométriose et l'exposition au Plomb dans le sang total des patientes (OR ajusté : 2,59 ; IC à 95% : 1,11-6,06 : le troisième tertile par rapport au premier tertile). (69)

### d) Exposition au cuivre

*Pollack et al.*, en 2013, ont mis en évidence un risque accru d'endométriose dans le troisième tertile par rapport au premier tertile d'exposition au cuivre dans le sang total des patientes (OR ajusté = 2,66 ; IC à 95% : 1,26-5,64). (70)

### e) Exposition au chrome

L'étude de *Tanrikut et al.*, en 2014, est menée auprès de 473 femmes américaines dont 190 qui ont une endométriose et 283 qui n'ont pas d'endométriose. Elles sont classées en 3 groupes équitables. Cette étude montre que le chrome est associé à la survenue de l'endométriose (OR ajusté = 1,97 ; IC à 95% : 1,21-3,19 : deuxième tertile avec des concentrations en chrome dans le sang de 0,47 à 1,30 ug/L). (71)

Les divers résultats entre les études peuvent être dus à des différences dans la sélection des groupes d'étude, le type de métal et la nature des fluides biologiques. Seules les études positives et concluantes ont été présentées ici, mais des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer tous ces résultats.

## G. Les perturbateurs endocriniens non persistants

### 1) Les phtalates

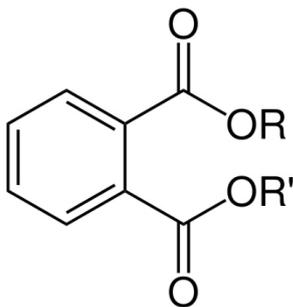


Figure 18 : Structure chimique des phtalates. ( $C_6H_4(COOR)_2$ ) (188)

Ils sont dérivés de l'acide phtalique et se composent d'un noyau benzénique et de deux groupements ester placés en ortho et dont la taille de la chaîne alkyle peut varier.

Ils sont synthétisés en grande quantité pour la production de plastique, de peintures, d'adhésifs, de sols, de matériaux en caoutchouc, de médicaments et même d'emballages destinés au contact alimentaire. L'Homme est exposé aux phtalates, à travers la nourriture, la peau et l'air. (72) (73) (74) Une exposition pendant la vie fœtale peut affecter la méthylation de l'ADN des gènes responsables des réponses androgènes, œstrogéniques et spermatogéniques. (75) (76)

Ces produits chimiques vont avoir une action néfaste sur le niveau d'hormones reproductrices telles que l'hormone lutéinisante (LH), la testostérone libre et la globuline liant les hormones sexuelles, et vont donc avoir un impact sur la fertilité. (77)

Une fois dans le corps humain, les phtalates sont rapidement métabolisés puis éliminés avec une demi-vie de 12 heures environ. (78)

7 études ont trouvé une association entre la concentration d'au moins un métabolite de phtalate et l'endométriose. Les concentrations de phtalates sont principalement mesurés dans des échantillons d'urine, de sérum et du liquide péritonéal. Le diagnostic de l'endométriose s'est fait par chirurgie ou IRM.

- L'étude de *Huang et al.* (2010), montre une concentration accrue d'un métabolite de phtalate, le **PMnB** (phtalate de mono-benzyle) chez les patientes atteintes d'endométriose par rapport aux témoins. OR = 3,46 ; IC à 95% : 1,16-10,3. (79)
- Les études de *Nair et al.* (2018) et de *Kim et al.* (2011), montrent que l'exposition au **PDEH** (phtalate de diéthylhexyle) n'est liée qu'aux stades avancés de l'endométriose (stades III et IV). (80)
- Une autre étude de *Kim et al.*, en 2015, montre une association statistiquement significative entre 2 métabolites de phtalates et l'incidence d'endométriose. Il s'agit du **MEHHP** (mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyle) phtalate) (OR = 2,52, IC à 95 % : 1,03-6,14) et du **MEOHP** (mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate) (OR = 2,89, IC à 95 % : 1,04-8,04). De plus les concentrations urinaires de ces 2 métabolites étaient, elles aussi, significativement plus élevées chez les femmes atteintes d'endométriose que chez les témoins (81)
- *Louis et al.*, en 2013, montrent une relation significative entre la survenue de l'endométriose et l'exposition aux phtalates (**MBP, MCMHP, MECPP, MEHP, MEHHP, MEOHP et MOP**) dans le groupe étudié. (82)
- Dans l'étude de *Redy et al.*, en 2006, il est retrouvé de manière significativement plus importante ( $p < 0,05$ ) des phtalates (**DnBP, BBP, DnOP et DHEP**) dans tous les échantillons de femmes atteintes d'endométriose par rapport aux femmes témoins. (83)

## 2) Le bisphénol A

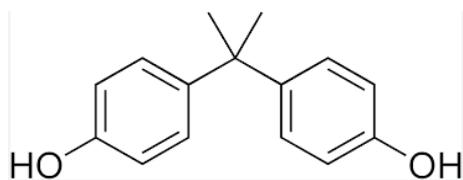


Figure 19 : Structure chimique du bisphénol A. (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>) (188)

Le bisphénol A (**BPA**) est un composé organique, obtenu par réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent d'acétone. C'est un monomère présent dans de nombreux plastiques et résines époxy comme les jouets, les contenants pour boissons et aliments, des équipements sportifs, des équipements médicaux, de câbles, *etc.* La contamination de l'Homme peut se faire par l'alimentation, par l'inhalation de poussière domestique ou par la peau. (84)

Il perturbe l'équilibre hormonal en se liant aux récepteurs des œstrogènes et donc en ayant une activité œstrogénique. Il se lie aussi aux androgènes et bloque donc leur action endogène. Il agit aussi sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. (85) Une exposition pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur le développement du fœtus comme une réduction du cycle de maturation, des modifications de la prostate, une altération du développement des glandes mammaires, une altération du poids corporel et des modifications du développement du cerveau. A l'âge adulte, cela peut entraîner des altérations au niveau des spermatozoïdes, une diminution du taux d'œstradiol, des fausses couches ou des accouchements prématurés, le développement d'un diabète sucré et une atteinte du système reproducteur de l'homme et de la femme. (86)

Plusieurs études ont montré une association entre l'exposition au BPA et le développement de l'endométriose. Les concentrations de BPA sont mesurées principalement dans les urines, sauf pour une étude où c'est le taux sérique qui a été évalué.

- L'étude d'*Upson et al.*, en 2014, a trouvé une association significative entre l'exposition au BPA et la survenue d'une endométriose pelvienne non ovarienne (OR = 3,0, 95%, IC : 1,2-7,3). (87)
- *Peinado et al.*, en 2020, observent un lien entre la concentration de BPA et la survenue d'une endométriose (OR = 1,5, 95 % ; IC : 1,0-2,3). (88)
- *Rashidi et al.*, en 2017, révèlent une relation entre la concentration de BPA dans les urines et la survenue d'endométriose (OR = 1,75, 95 % ; IC : 1,41-2,17). (89)
- Dans les études de *Simonelli et al.*, en 2017, et de *Cobellis et al.*, en 2009, il est aussi établi un lien entre l'exposition au BPA et la survenue d'endométriose. (90) (91)

### 3) Les parabènes

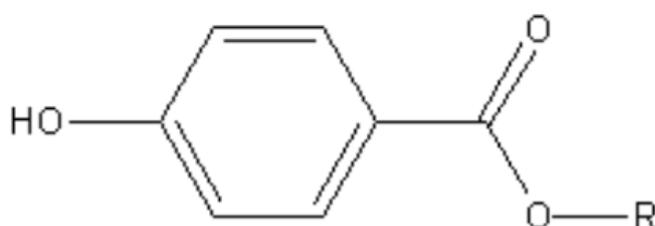


Figure 20 : Structure chimique des parabènes. (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)COO-R)

Le terme « parabène » comprend un ensemble de molécules qui sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Ils sont produits, industriellement, par estérification du PAHB (acide 4-hydroxybenzoïque) avec un alcool approprié en présence d'un catalyseur. Ils sont très couramment utilisés comme conservateurs, du fait de leur haute efficacité et leur grande facilité de réaction. Ils sont retrouvés dans les produits alimentaires, cosmétiques, pharmaceutiques et dans les produits d'hygiène féminine ce qui expose d'avantage cette partie de la population concernée. (92)

Les parabènes perturbent l'équilibre hormonal par différents mécanismes ce qui entraîne des dérèglements chez l'homme et la femme.

- Ils ont une action sur les enzymes responsables de la synthèse des œstrogènes.
- Ils peuvent avoir une activité antagoniste des androgènes, inhiber des enzymes sulfotransférases et avoir une activité génotoxique.
- Ils peuvent causer une augmentation des taux d'estradiol chez les femmes préménopausées, ce qui peut entraîner des cycles menstruels irréguliers. (93)

Seule l'étude de *Peinado et al.*, en 2021, a étudié la relation entre le développement d'une endométriose et l'exposition aux parabènes. Il s'agit d'une étude cas-témoins qui a été réalisée auprès de femmes âgées de 20 à 54 ans recrutées dans deux hôpitaux espagnols. La concentration de parabènes a été calculée à partir des échantillons d'urine. L'endométriose est confirmée par laparoscopie et les femmes doivent remplir un questionnaire sur leur mode de vie et les produits cosmétiques utilisés. Il est observé une relation significative avec le **MeP** (méthylparabène) : OR = 5,63, p < 0,001). Pour les autres parabènes examinés (EtP éthylparabène, PrP propylparabène et BuP butylparabène), aucune association significative n'a été trouvée. (94)

D'autres études sont nécessaires pour compléter celle-ci.

#### 4) Les benzophénones

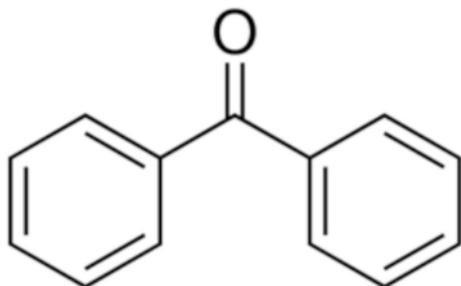


Figure 21 : Structure chimique des benzophénones. (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O) (188)

La benzophénone est produite par l'oxydation catalysée par le cuivre du diphenylméthane avec l'air. Elle peut être utilisée comme photo-initiateur dans les applications de durcissement aux UV (ultra-violet) telles que les encres, l'imagerie et les revêtements transparents dans l'industrie de l'impression. Elle empêche la lumière UV d'endommager les parfums et les couleurs de produits. Elle est utilisée comme bloqueur UV dans les emballages pour éviter leur photo-dégradation ou celle de leur contenu. Elle permet aux fabricants de conditionner le produit dans du verre transparent ou plastique. Sans elle, il n'y aurait que des emballages opaques ou foncés. Elle peut être retrouvée dans les crèmes pour protéger la peau humaine contre les effets nocifs des UV. (95)

Des études sur l'exposition fœtale montre un retard de croissance lors d'une exposition aux benzophénones, qui est accentué pour le sexe féminin. Il est aussi observé une interférence avec les récepteurs aux estrogènes. (96)

Deux études ont cherché le lien entre une exposition aux benzophénones et l'apparition d'une endométriose.

- L'étude cas-témoins de *Peinado et al.*, en 2021, montre une corrélation significative de la concentration urinaire de deux benzophénones (benzophénone-1 (BP-1) et de benzophénone-3 (BP-3)) avec l'apparition d'une endométriose. BP-1 (OR=5,12,  $p = 0,011$ ) et BP-3 (OR= 4,98,  $p = 0,008$ ). (94)
- L'étude de cohorte réalisée par *Kunisue et al.*, en 2012, a sélectionné des femmes âgées de 18 à 54 ans et participant au projet ENDO (Endometriosis, Natural History, Diagnosis, and Outcomes). Elles sont divisées en deux groupes : les femmes ayant subi une laparoscopie ou une laparotomie (cohorte opératoire) et les femmes ayant reçu un diagnostic IRM (cohorte de population). Mais aucun lien n'a été trouvé entre les concentrations de trois benzophénones (2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone (2OH-4MeO-BP), de 2,4-dihydroxybenzophénone (2,4OH-BP) et de 4-hydroxybenzophénone (4OH-BP)) et l'apparition d'une endométriose.

## II. L'alimentation

L'alimentation a une action sur la régulation du métabolisme des hormones stéroïdes, sur la contraction musculaire, sur la régulation inflammatoire, sur le stress oxydatif et sur le cycle menstruel. Elle joue donc un rôle important dans la pathogénèse de l'endométriose. (97)

Une méta-analyse de huit études observationnelles a été réalisée pour présenter les résultats de l'association entre les apports alimentaires de groupes alimentaires sélectionnés et de nutriments (produits laitiers, graisses, fruits, légumes et sources d'origine animale) et l'incidence et la progression de l'endométriose.

Les critères d'éligibilité des études sont : la population (femmes de plus de 18 ans), l'exposition (apport alimentaire élevé des groupes alimentaires sélectionnés, soit le dernier tertile, quartile ou quintile), la comparaison (faible apport alimentaire des groupes alimentaires sélectionnés, soit le premier tertile, quartile ou quintile), le résultat (risque d'endométriose), et la conception de l'étude (cas-études de contrôle ou de cohorte).

Parmi ces études, seules les consommations d'acides gras saturés (AGS), d'acides gras trans (AGT), la consommation d'œufs, de volailles et de viandes rouges (protéines d'origine animale) a montré un lien significatif avec le risque d'une endométriose.

- AGS : RR=1,06 ; IC à 95 %, 1,04 à 1,09 ;  $P < 0,001$ , avec des preuves d'hétérogénéité significative ( $I^2 = 57,3\%$ ,  $P = 0,096$ ).
- AGT : RR=1,12 ; IC à 95 %, 1,02 à 1,23 ;  $P = 0,019$ , avec une hétérogénéité significative ( $I^2 = 73,0\%$ ,  $P = 0,025$ ). (98) (99) (100)
- Protéines d'origines animales : RR = 1,17 ; IC à 95 %, 1,08-1,26 ;  $P < 0,001$ , avec des preuves d'hétérogénéité significative. ( $I^2 = 82,4\%$ ,  $P = 0,001$ ). (98) (101) (99) (102)

Une revue systématique, regroupe plusieurs articles publiés depuis 2000 sur les recommandations alimentaires pour les femmes qui ont une endométriose. Seuls sont présentés les résultats concluants.

L'étude de *Parazzini et al.*, en 2004, montre un risque plus faible de développer une endométriose suite à une alimentation riche en légumes (OR=0,3 ; IC à 95 % 0,2-0,5, tendance  $p = 0,0001$ ) et en fruits. (103)

L'étude de *Harris et al.*, en 2018, montre, en particulier, que les agrumes ( $\geq 1$  portion par jour contre  $< 1$  portion par semaine) sont capables de réduire le risque d'endométriose de 22% (IC à 95 % 0,69-0,89 ; tendance  $p = 0,004$ ). (104)

Les graisses saturées sont présentes principalement dans les produits d'origine animale (viande rouge, jambon, beurre).

- *Parazzini et al.* ont montré un risque accru d'endométriose associé à la consommation de viande rouge (OR=2,0, IC à 95 % 1,4-2,8, tendance  $p = 0,0004$ ).
- *Heilier et al.*, ont rapporté que la consommation de beurre était aussi associée à un risque accru de développer une endométriose (OR 1,87, IC à 95 % 1,00 – 3,49).
- *Yamamoto et al.*, ont montré que la consommation de plus de 2 portions de viande rouge par jour était associée à un risque plus élevé de 56% de développer une endométriose par rapport aux femmes qui ne mangeait qu'une fois par semaine de la viande rouge (IC à 95 % 1,22-1,99 ;  $p_{tendance} < 0,001$ ). (102)

Les AGT sont retrouvés dans les aliments transformés et frits et sont nocifs pour la santé. Ils sont associés à des médiateurs de l'inflammation comme le TNF-alpha, l'IL-6 et la protéine C-réactive et, donc, à une inflammation accrue.

- *Missmer et al.*, montrent que les femmes du quartile le plus élevé pour la consommation d'AGT, sont 48% plus susceptibles de développer une

endométriase que les femmes dans le quartile le plus bas de la consommation d'AGT (IC à 95 % 1,17-1,88,  $p_{\text{tendance}} = 0,0001$ ). (97)

Les acides gras insaturés (acides gras oméga-3 et oméga-6) sont principalement présents dans le poisson, les algues, les noix, *etc.* Ils jouent un rôle dans la régulation et la réduction des prostaglandines et des cytokines inflammatoires (IL 1, 2, 6, TNF-alpha). Ils diminuent la prolifération des lésions d'endométrieses *in vivo* et *in vitro*. (105)

- *Missmer et al.*, nous montrent que les femmes ayant une consommation la plus élevée en acides gras oméga-3 sont moins susceptibles de 22%, de développer une endométriase (IC à 95 % 0,62 – 0,99,  $p_{\text{tendance}} = 0,03$ ). (97)

La vitamine D entraîne la stimulation des lymphocytes T régulateurs immunosuppresseurs ainsi que la sécrétion d'IL-10 et inhibe l'IL-17, pro-inflammatoire et les cellules T auxiliaires. (106) *Harris et al.*, en 2013, montrent que la consommation de trois portions de lait écrémé et d'autres produits laitiers faibles en gras diminuent de 18%, le risque d'endométriase, par rapport à la consommation de deux portions (rapport de taux = 0,82, IC à 95 % 0,71 – 0,95,  $p_{\text{tendance}} = 0,003$ ). Aussi, les femmes qui présentent des taux plasmatiques élevés de vitamine D ont un risque inférieur de 24% par rapport à celui des femmes ayant de plus faibles taux plasmatiques (rapport des taux = 0,76, IC à 95 % 0,60 – 0,97 ;  $p_{\text{tendance}} = 0,004$ ). Il y a une corrélation inverse entre les niveaux de vitamine D et la survenue de l'endométriase. (107) *Harris et al.*, observent aussi que la consommation de magnésium présente une tendance à la diminution d'un risque d'endométriase (RR = 0,86, IC à 95 % 0,73 – 1,01 ;  $p_{\text{tendance}} = 0,007$ ), bien que les valeurs soient non-significatives. Le magnésium entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses et a donc un effet antispasmodique. Il pourrait donc influencer la pathogénèse de l'endométriase (menstruations rétrogrades) ainsi que les symptômes de la douleur. (108)

L'étude de *Savaris et al.*, montre qu'une consommation accrue de fibres est associée à un risque accru de développer une endométriase. (109) Un régime riche en fibres correspond à une alimentation riche en glucides complexes avec un faible indice glycémique. L'étude sur culture cellulaire de *Nagamani et al.* démontre que l'insuline stimule la prolifération de l'endomètre. (110) L'étude de *Friberg et al.*, présente que les œstrogènes et le facteur de croissance-like 1 sont responsables de la prolifération des cellules endométriales. Donc, la consommation de glucides simples (à index glycémique élevé) peut entraîner une prolifération endométriale accrue. (111)

Les phytoœstrogènes, par exemple présents dans le soja, ont des effets œstrogéniques et sont liés à l'apparition de l'endométriase et d'autres maladies dépendantes des œstrogènes. Les polymorphismes des gènes des récepteurs aux œstrogènes peuvent modifier cette association. Une étude japonaise a montré une corrélation entre l'augmentation d'isoflavones dans l'urine (génistéine [ $p_{\text{tendance}} = 0,01$ ] et daidzéine [ $p_{\text{tendance}} = 0,06$ ]) et une diminution du risque d'endométriase avancée (grades III et IV). Ce constat ne s'appliquait pas aux patientes présentant des formes plus légères d'endométriase (grades I et II). (112)

L'alcool augmente l'activité de l'aromatase et donc de la concentration des œstrogènes dans le sang. Il est considéré comme un facteur de risque de développement de maladies dépendantes des œstrogènes. Une corrélation significative a été observée entre la consommation d'alcool et la survenue de certaines maladies inflammatoires chroniques. (113)

*Parazzini et al.*, montrent en 2013, un lien entre la consommation d'alcool et la survenue d'endométriose. Cependant, il ne montre pas si cela peut aggraver une endométriose existante. De plus, sa consommation entraîne une diminution de la fertilité. (114)

L'étude de *Sesti et al.*, met en avant l'effet potentiel du régime alimentaire sur l'endométriose existante (effet thérapeutiques) et les symptômes, après une chirurgie. Cette étude randomisée regroupe 222 femmes atteintes d'endométrioses, ASMr de stades III et IV, observées pendant 12 mois après l'intervention chirurgicale. Trois groupes sont formés : placebo (n=110), traitement hormonal substitutif (analogues de la GnRH ou œstroprogestatifs) (n=77) et régime alimentaire (vitamines A, C, E, B6, minéraux (calcium, magnésium, sélénium, zinc, fer), ferments lactiques, huile de poisson) (n = 35). Les symptômes suivants sont analysés : dysménorrhée, dyspareunie et douleurs abdominales chroniques quel que soit le régime suivi. Celles qui ont reçu le traitement hormonal ou le régime alimentaire ont montré une réduction significative de la douleur dans les trois catégories ( $p < 0,001$ ), ainsi qu'une meilleure qualité de vie ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe placebo. (115)

L'ensemble de ces études montre bien le lien prédominant et croissant qu'il y a entre les facteurs environnementaux, et l'incidence et/ou la progression d'une endométriose. L'impact des PE (en particulier les pesticides, la dioxine, les bisphénols, les phtalates, *etc.*) et de l'alimentation sur l'endométriose est important car l'exposition ne cesse de s'accroître étant donné l'évolution du milieu industriel et la transformation de plus en plus importante des aliments. Les PE persistants ou non, sont omniprésents dans notre environnement et ne cessent de se bio-accumuler, ayant un réel impact sur la santé reproductrice de la femme. Ils provoquent un dérèglement hormonal au niveau du cycle menstruel en mimant ou bloquant l'action d'une hormone, en particulier, les œstrogènes. Il est donc important d'identifier les sources de PE dans son quotidien et de modifier petit à petit ses habitudes de vie. (cf partie 3)

TROISIÈME PARTIE :  
LES TRAITEMENTS ACTUELS DE  
L'ENDOMÉTRIOSE ET SES  
ALTERNATIVES

# I. Les traitements hormonaux

Actuellement, il n'existe pas de traitement définitif de l'endométriose. Selon les cas, l'hormonothérapie et/ou la chirurgie vont pouvoir ralentir ou stopper l'évolution de la maladie durant quelques années.

Nous nous appuyerons sur plusieurs articles, de 2006 à 2017, qui regroupent les recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge médicale de l'endométriose douloureuse. Ces articles ont été classés par la Haute Autorité de santé, en collaboration avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens. (116) (117)

Ces traitements ont une efficacité comparable de 60 à 80%.

Chez une femme ayant une endométriose asymptomatique, il n'y a pas d'indication à prescrire un traitement hormonal en l'absence de demande de contraception. Ces traitements ne sont pas recommandés chez les femmes en désir de grossesse.

Il est important de noter ici que le traitement hormonal a pour premier, et seul objectif mentionné dans ces recommandations, de soulager les douleurs. Il n'est pas indiqué que le traitement hormonal permette d'éviter le développement et la progression de la maladie.

## A. Traitement hormonal de première intention

Les traitements hormonaux recommandés en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception par œstroprogestatifs et le système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel à 52 mg. (118)

### 1) La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative (COP) aussi appelée « pilule combinée » est composée de l'association de deux hormones : un œstrogène de synthèse (l'éthinylestradiol) ou naturel (l'estradiol) et un progestatif de synthèse de nature variable. Ces hormones bloquent la production de FSH et de LH par l'hypophyse, et donc, l'ovulation.

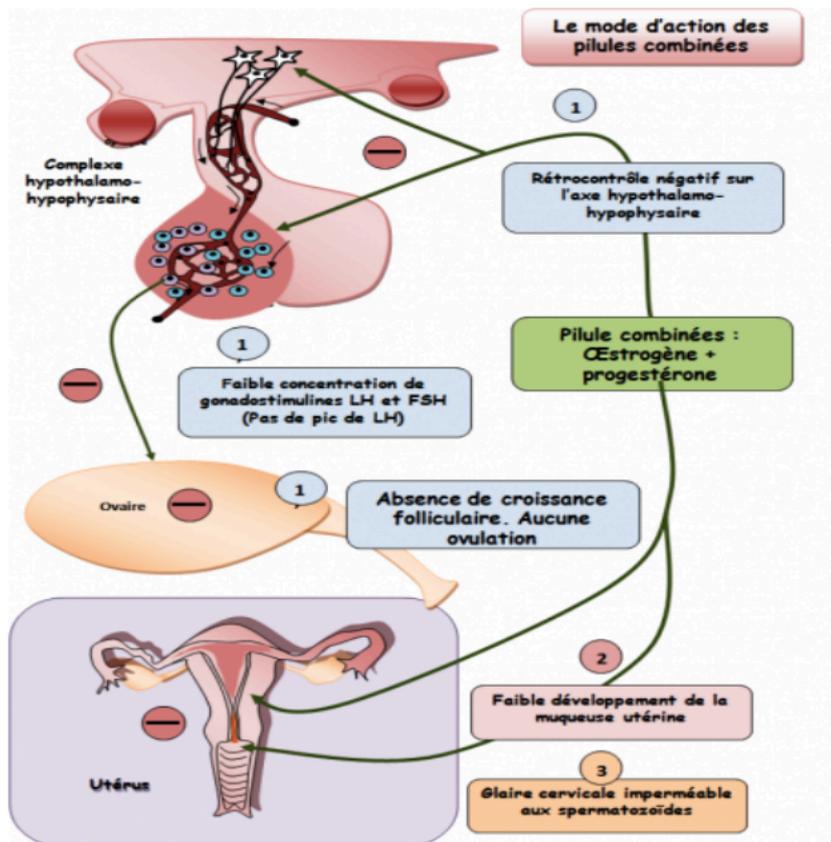


Figure 22 : Mode d'action de la contraception œstroprogestative. (119)

Les différents types de pilules œstroprogestatives se différencient par :

- le type et la dose d'estrogène. L'éthinylestradiol est l'estrogène le plus utilisé, mais il y a aussi l'estradiol ou l'estérol. Les pilules contiennent 40 microgrammes ou moins d'estrogènes. Elles sont dites minidosées.
- le type de progestatif. Il peut s'agir de progestatif de **première génération** (il n'y a plus de pilule de ce type encore commercialisé en France), de **deuxième génération** (lévonorgestrel), de **troisième génération** (désogestrel, gestodène, norgestimate) ou d'autres générations (drospirénone, acétate de chlormadinone, diénogest) parfois dits « de **quatrième génération** ». Annexe 1
- le type d'association : **monophasiques** (les mêmes quantités d'hormones sont administrées tous les jours), **biphasiques** (deux dosages sont utilisés selon la phase du cycle), **triphasiques** (trois dosages sont utilisés selon la phase du cycle) ou multiphasiques (plus de trois dosages sont utilisés).

En pratique, les pilules œstroprogestatives se présentent de différentes manières :

- Des plaquettes de 21 comprimés : un comprimé pendant 21 jours puis 7 jours sans pilule
- Des plaquettes de 28 comprimés : 21 comprimés dits « actifs » avec des hormones et 7 comprimés dits « inactifs » qui ne contiennent aucune hormone, appelés comprimés placebo et qui sont généralement de couleur différente par rapport aux comprimés actifs.
- Des plaquettes de 28 comprimés : 24 comprimés actifs et quatre comprimés placebo

- Des plaquettes de 28 comprimés : 26 comprimés actifs et deux comprimés placebo

La prise de pilule en « continu » est la prise des comprimés actifs sans faire de pause entre les plaquettes. Il y a donc l'obtention d'une absence de règles (aménorrhée).

Dans l'endométriose, le choix de la COP va se faire en fonction de la réduction du volume des règles, voir même d'une aménorrhée et de la tolérance à la pilule, permettant une observance à long terme.

Il est donc conseillé de prendre une pilule en continu pour stopper l'ovulation et la production d'estrogènes qui sont les hormones qui nourrissent le développement de la maladie en stimulant les lésions d'endométriose. Le fait de ne plus avoir de règles empêche les lésions d'endométriose de saigner chaque mois. Ce sont, en partie, ces micro-hémorragies qui entraînent des douleurs par le biais de l'inflammation.

## 2) La pose d'un système intra-utérin

Dans l'endométriose, le stérilet au cuivre n'est pas utilisé, car il provoque des règles abondantes. Le SIU au lévonorgestrel est privilégié. (Annexe 2) Le lévonorgestrel est une hormone de synthèse proche de la progestérone. Ce SIU épaissit les sécrétions cervicales empêchant le passage des spermatozoïdes, il diminue la durée et le volume des règles, voire peut les supprimer. Son action dure en moyenne entre 4 et 10 ans.

- Les avantages du stérilet sont :
  - une absence de problème d'oubli
  - une haute efficacité contraceptive
  - pas d'effet secondaire lié à la présence d'estrogènes
  - une diminution progressive et significative du volume des règles. (120)

Le SIU au lévonorgestrel à 52mg permet une réduction de la douleur chez les patientes endométriosiques non opérées. Il y a une diminution de la douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) d'environ 6 points sur 10. C'est une échelle qui quantifie la douleur. Cependant il n'y a pas de données probantes sur l'utilisation de ce SIU, après une intervention chirurgicale, en vue de réduire la douleur causée par l'endométriose. Ce dispositif dispose malgré tout d'une **AMM endométriose**. (117)

Les progestatifs sont utilisés lorsque les œstroprogestatifs sont contre-indiqués.

## B. Traitement hormonal de deuxième intention

Les traitements hormonaux recommandés en deuxième intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les analogues de la gonadolibérine en association à une hormonothérapie de substitution (add-back therapy) et le dienogest. (118)

### 1) La contraception microprogestative orale au désogestrel

Les pilules microprogestatives contiennent une seule hormone faiblement dosée. Elle est aussi appelée pilule microdosée. Dans l'endométriose, c'est le progestatif désogestrel qui est utilisé.

(Annexe 3) Elle doit être prise tous les jours, à heure fixe, sans période de repos. La pilule progestative, dans la majorité des cas, supprime les règles (ou elles sont très légères) car l'hormone progestative agit principalement et constamment sur la paroi de l'utérus en empêchant son développement.

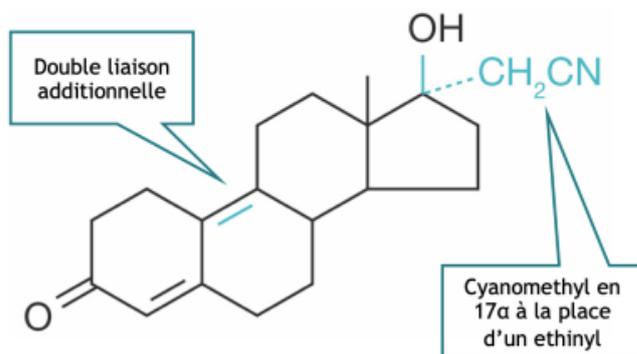
Le risque de thrombose est considérablement réduit, du fait qu'il n'y ait pas d'œstrogène, au contraire de la pilule combinée. (121) Elle est indiquée chez les patientes de plus de 40 ans, en post partum et celles qui sont à risque accru de faire une thrombose veineuse profonde.

Cette contraception montre son efficacité sur la satisfaction des patientes et sur les scores de douleur avec une diminution de l'EVA à 6 mois d'au moins 2 points sur 10, chez les patientes ayant une atteinte de la cloison recto-vaginale. (118)

## 2) Le diénogest

Le diénogest est un progestatif, dérivé de la 19 nor-testostérone. C'est le seul qui combine à la fois les propriétés des 19-nor-progestatifs et celles des dérivés de la progestérone. Il présente une activité androgénique mais pas d'activité estrogénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.

Le diénogest (DIMETRUM®, ENDOVELA®, SAWIS®) est indiqué dans l'endométriose et est remboursable en France, depuis 2020.



Il agit sur l'endométriose en réduisant la production endogène d'estradiol et en inhibant les effets trophiques de l'estradiol tant eutopique, qu'ectopique. Il va permettre d'atrophier les lésions liées à l'endométriose, par un effet antiprolifératif et anti-inflammatoire. (123)

Il y a une efficacité sur les douleurs contre un placebo qui est prouvée avec une persistance de la réduction des scores de douleurs pelviennes à 12 mois après l'arrêt du traitement. (118)

Le traitement par diénogest 2mg est recommandé en post-opératoire afin de réduire le taux de récurrence. (124)

Il est très bien toléré chez les patientes et a montré un profil d'innocuité favorable jusqu'à 65 semaines, dans une analyse groupée de 4 essais cliniques.

Les effets indésirables les plus rapportés sont survenus chez moins de 10% des patientes : maux de tête, inconfort mammaire, humeur dépressive, acné. Ils étaient généralement d'intensité faible à modérée et associés à de faibles taux d'abandon. (124)

- L'étude de cohorte prospective de *Piacenti et al.*, a comparé 2 cohortes de femmes atteintes d'endométriose. 50 prenaient du diénogest et 50 une pilule combinée continue associant de l'éthinyl-estradiol et du lévonorgestrel. L'observance des patientes et les

effets secondaires étaient similaires dans les 2 groupes. Mais, il y a eu une plus grande amélioration des lésions endométriosiques, des symptômes douloureux et de la qualité de vie chez les femmes prenant du diénogest. (125)

### 3) L'implant à l'étonogestrel

Il s'agit d'un implant sous-cutané, de longue durée d'action, qui contient 68mg d'un progestatif : l'étonogestrel. (Nom commercial : Nexplanon). Sa durée de vie est de 3 ans. Les avantages de l'implant sont :

- une absence de problème de compliance
- une facilité à placer et à retirer
- une absence d'effet secondaire lié à la présence d'estrogènes
- la persistance d'une sécrétion basale d'estradiol

Il a les mêmes indications que la pilule microprogestative. (120)

Il est contre-indiqué en cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de tumeur sensible aux hormones sexuelles, de saignements vaginaux inexplicables et de maladie grave du foie. (126)

Cet implant est associé à un haut niveau de satisfaction des patientes avec une efficacité sur le contrôle des douleurs évaluées par EVA à 6 et 12 mois. (118)

Les progestatifs sont prescrits dans l'endométriose pour réguler le cycle menstruel, soulager le syndrome prémenstruel et pour ralentir la pathologie organique. Dans cette indication les progestatifs sont utilisés à dose antigonadotrope, c'est-à-dire une posologie qui permet d'inhiber la sécrétion de FSH et de LH, ce qui va entraîner la mise au repos des ovaires.

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Posologies dans l'endométriose
<b>Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'endométriose</b>		
Acétate de chlormadinone	Luteran® 5 et 10 mg comprimé + génériques	10 mg/jour en continu
Acétate de médroxyprogestérone	Dépo-Prodasone® 250 mg/5 mL suspension injectable	150 à 250 mg/mois en intramusculaire profonde
Diénogest	Visanne® 2 mg comprimé	1/jour en continu (non remboursé à ce jour)
Dydrogestérone	Duphaston® 10 mg comprimé	3/jour en discontinu (du 5 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour du cycle) ou 3/jour en continu
Médrogestone	Colprone® 5 mg comprimé	1 à 3/jour en discontinu (du 5 <sup>e</sup> au 25 <sup>e</sup> jour du cycle) ou 1 à 3/jour en continu
<b>Utilisation hors AMM</b>		
Acétate de cyprotérone	Androcur® 50 mg comprimé sécable + génériques	Posologies et durées de traitements variables selon les patientes
Acétate de nomégestrol	Lutenyl® 5 mg comprimé sécable + génériques	Posologies et durées de traitements variables selon les patientes
Promégestone	Surgestone® 0,5 mg comprimé	Posologies et durées de traitements variables selon les patientes
Stérilet au lévonorgestrel	Mirena® 52 mg dispositif intra-utérin	Mis en place durant 5 ans au maximum
Implant à l'étonogestrel	Nexplanon® 68 mg implant	Mis en place durant 3 ans au maximum
Désogestrel	Cerazette® 0,075 mg comprimé pelliculé + génériques	Posologies et durées de traitements variables selon les patientes

Figure 24 : Les progestatifs utilisables dans l'endométriose. (127)

#### 4) Les analogues de la gonadoliberine (GnRH)

Il y a trois analogues de la GnRH (GnRHa) qui vont être prescrits dans l'endométriose : la Leuproréline, la Nafaréline et la Triptoréline. (Annexe 4) Ces peptides GnRHa vont agir en deux temps :

- Une phase initiale, de 15 à 20 jours, de stimulation (effet flare-up) de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec la sécrétion des stéroïdes sexuels.
- Une phase de « castration chimique » avec l'effondrement des taux de LH et de FSH avec les stéroïdes sexuels qui chutent à leur tour. Il s'agit d'une **ménopause artificielle réversible**. (Figure 28)

Leur principal effet indésirable est l'ostéoporose, due à la carence œstrogénique qu'ils induisent. Il est prescrit une hormonothérapie de substitution (add-back therapy) pour limiter cet effet indésirable. Elles sont surtout indiquées dans les endométrioses fortement algiques ou récidivantes avant d'envisager une opération, pour des cures de 6 mois maximum.

En général, l'*add back therapy* comporte un œstrogène pour prévenir la baisse de densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Son utilisation ne réduit pas l'efficacité des agonistes de la GnRH dans leurs indications.

Avec les GNRHa il y a une diminution de l'EVA globale de 3 à 6 points à 10 mois de traitements, avec une diminution des dysménorrhées et de la douleur des patientes ayant une endométriose. (118)

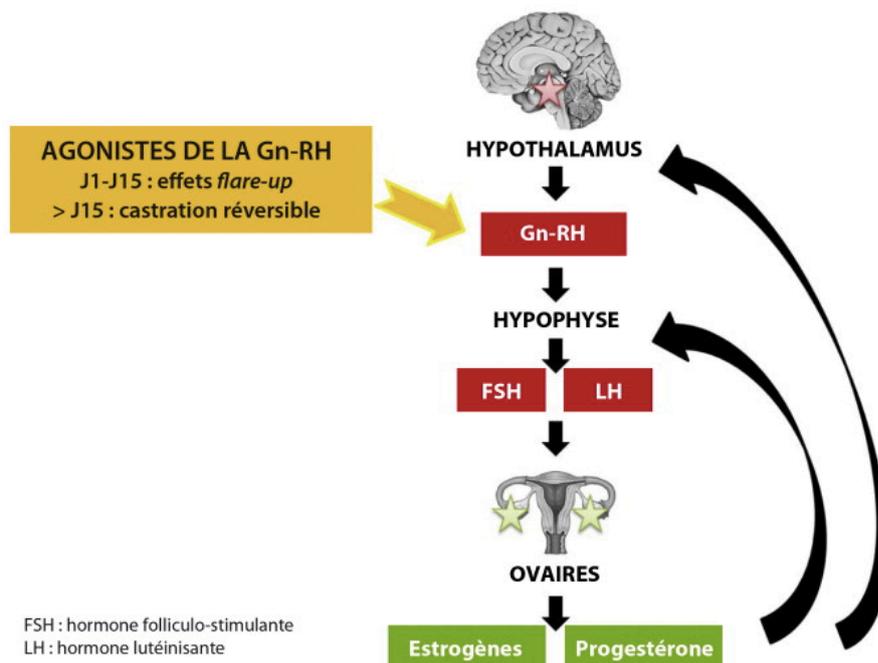


Figure 25 : Axe hypothalamus/hypophyse/gonades et action des agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophine (Gn-RH). (127)

## C. Traitement hormonal de troisième intention

### 1) L'acétate de chlormadinone (Lutéran®)

L'acétate de chlormadinone est un dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogesterone utilisé en pré-ménopause et ménopause, dans les fibromes avec ménométrorragies et dans l'endométriose. C'est un macroprogestatif de synthèse avec une activité anti-estrogène et anti-gonadotrope.

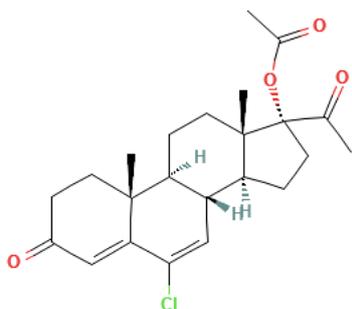


Figure 26 : Structure chimique de l'acétate de chlormadinone. (128)

La posologie est de 1 comprimé par jour de J15 à J25 du cycle. Ce traitement peut être pris en continue pour provoquer une aménorrhée.

Leur maintien doit être régulièrement réévalué du fait de leur nombreux effets indésirables et en particulier de la mise en garde récente de l'ANSM sur un risque potentiel de méningiome qui incite à limiter leur utilisation. (129) Des recommandations à destination des professionnels de santé sont données :

- l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol est contre-indiquée en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome,
- si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, le traitement devra être arrêté immédiatement et définitivement, et la conduite à tenir devra être discutée avec un neurochirurgien.

En cas de prescription d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, les professionnels de santé devront :

- informer les patientes de l'existence du risque de méningiome,
- (ré)-évaluer la balance bénéfique/risque pour chaque patiente, en tenant compte du risque de méningiome,
- vérifier auprès des patientes l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome en évolution connu,
- prescrire dans le respect des indications autorisées par l'AMM,
- prescrire aux doses les plus faibles possibles et sur une durée la plus courte possible.

## D. Les limites de la pilule

Chez un grand nombre de femmes, la maladie continue de se développer même avec un traitement hormonal. La pilule peut cacher le développement de la maladie en occultant les symptômes. Elle laisse progresser l'endométriose vers des formes profondes, rétro péritonéales, infiltrantes qui sont beaucoup plus difficiles à soigner et nécessitant des chirurgies plus lourdes. (130)

La pilule, comme tout médicament induit des effets secondaires plus ou moins importants pouvant entraîner de lourdes conséquences sur le quotidien des patientes.

Au-delà de la fertilité, le cycle féminin concerne la féminité. L'équilibre de santé de chaque femme est en partie dû à la production alternée des hormones féminines (œstrogènes et progestérone). Mettre cet équilibre en pause a des conséquences sur la santé féminine en général.

## 1) Les contre-indications aux œstroprogestatifs

Le choix du traitement va se faire en fonction de chaque patiente : son âge, son stade d'endométriose, ses antécédents, *etc.* Il faut choisir la pilule avec une balance bénéfices-risques favorable (la plus efficace, avec la meilleure tolérance aux effets indésirables). Pour cela, il est bon de rappeler la liste des contre-indications et des effets indésirables de ces traitements pour trouver la meilleure molécule.

Absolues	Relatives
1. Accidents ou antécédents thromboemboliques artériels ou veineux	1. Tabagisme, âge > 35 ans
2. Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles	2. Diabète non compliqué, dyslipidémie
3. Lupus évolutif, connectivites, porphyries	3. Obésité
4. Valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes	4. Otosclérose
5. Hypertension artérielle non contrôlée	5. Tumeurs bénignes du sein ou de l'utérus
6. Diabète compliqué de micro ou de macroangiopathie	6. Insuffisance rénale.
7. Tumeur maligne du sein, de l'utérus ou autre tumeur hormono-dépendante	7. Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure.
8. Affections hépatiques sévères ou récentes	8. Inducteurs enzymatiques.
9. Hémorragies génitales non diagnostiquées	9. Hyperprolactinémie, allaitement.
10. Tumeurs hypophysaires	

Tableau 4 : Les contre-indications absolues et relatives aux oestroprogestatifs. (119)

## 2) Les effets indésirables des œstroprogestatifs

Les effets secondaires les plus courants liés à la prise de la pilule contraceptive sont :

- une modification de l'humeur (irritabilité)
- une modification de la libido
- une tension ou douleur dans les seins
- des maux de tête (migraine)
- des nausées
- des troubles digestifs (maux de ventres)
- des troubles cutanés
- des gonflements (œdème)
- une augmentation ou une diminution du poids.
- des troubles vaginaux (sécheresse vaginale)
- une absence de règles ou douleur pendant les règles

Il peut y avoir plus rarement une thrombose (formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin) mais c'est un accident grave qui doit être pris en charge en urgence.

Les thromboses peuvent être :

- soit veineuses : pouvant entraîner des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires.
- soit artérielles : capables d'induire un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. (131)

## 3) Les effets indésirables des progestatifs

Les micro et macroprogestatifs ont peu de contre-indications absolues. Il s'agit principalement des cancers du sein ou de l'endomètre, de l'insuffisance hépatique et des accidents thromboemboliques veineux récents, et de saignement vaginal anormal.

Contrairement à la pilule œstroprogestative, celle-ci peut convenir aux fumeuses, aux femmes en surpoids, aux diabétiques et à celles qui souffrent de problèmes de circulation sanguine, d'hypertension artérielle ou encore aux femmes qui viennent d'accoucher.

Les principaux effets indésirables de la pilule progestative sont :

- une irrégularité des cycles menstruels,
- des métrorragies ou au contraire une aménorrhée
- une prise de poids,
- une rétention hydrosodée,
- de l'acné,
- une augmentation de la pilosité,
- une dépression.
- un méningiome. Les progestatifs suivants : acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone) sont contre-indiqués en cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant. Une réévaluation du traitement est nécessaire au moins une fois par an, notamment aux alentours de la ménopause, car le risque de méningiome augmente fortement avec l'âge. Le traitement doit toujours être prescrit à la dose minimale efficace et pendant une durée d'utilisation la plus courte possible. Une IRM cérébrale doit être réalisée en cas de signes évocateurs d'un méningiome. (126)

## II. Les traitements antalgiques

Les douleurs récurrentes de l'endométriose, sous-tendu par des mécanismes physiopathologiques inflammatoires et neuropathiques, amène à considérer ces douleurs comme un syndrome douloureux chronique.

Plusieurs antalgiques sont disponibles et peuvent éventuellement être associés avec :

- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, le flurbiprofène, le kétoprofène, *etc*
- du paracétamol
- du tramadol, de la codéine
- des antalgiques de palier III : morphine et substances apparentées.

Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité du paracétamol ou des opioïdes de palier 2 et 3 dans l'endométriose douloureuse. Les AINS ont fait l'objet d'essais contrôlés quant aux effets sur la douleur chez les femmes atteintes d'endométriose. Ces études ont été synthétisées par le groupe Cochrane sur la gynécologie et la fertilité, en 2016. (132) Les résultats n'ont pas montré de différence entre le naproxène sodique (275mg, quatre fois par jour) et le placebo dans le soulagement de la douleur causée par l'endométriose (OR = 3,27, IC à 95% ; 0,61-17,69). L'essai comprenait seulement 24 femmes et était de très faible qualité, en raison du risque de biais et d'imprécision.

De plus, il est rapporté des effets indésirables suite à la prise des AINS : une hypoménorrhée, des diarrhées, une augmentation de la diurèse, des maux de tête, des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements, des tremblements et des étourdissements.

Cependant, une autre revue Cochrane a montré que les AINS semblent fournir un traitement très efficace pour les femmes souffrant de dysménorrhée, mais les preuves sont insuffisantes pour déterminer quel AINS est le plus efficace. (133)

La prescription d'AINS n'est pas une solution à long terme, en raison de leurs effets secondaires importants gastriques et rénaux. (118)

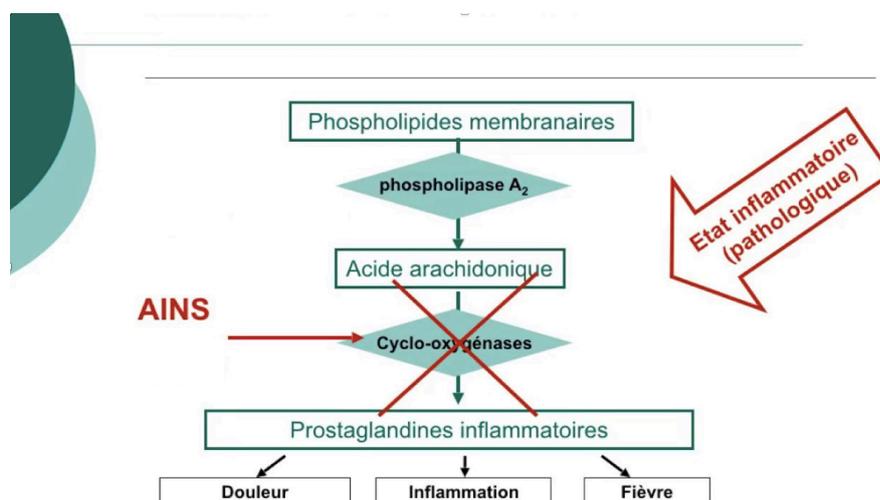


Figure 27 : Mécanisme d'action des AINS. (134)

### III. La chirurgie

Le traitement hormonal n'est pas la solution pour toutes les patientes. Certaines femmes présentent des effets secondaires qui les contraignent à arrêter le traitement, d'autres présentent des contre-indications à la prise d'hormones (tumeurs hormonodépendantes, méningiomes, *etc.*) et chez d'autres patientes, l'aménorrhée est impossible à obtenir malgré la prise de traitement hormonal en continu. Dans ces situations, le traitement chirurgical constitue la seule alternative possible. Un consensus d'experts, regroupant des médecins, des chirurgiens et d'autres professionnels, doit permettre d'envisager la suite de la procédure.

La chirurgie a pour but la résection ou la destruction des lésions d'endométriose et la réparation des organes atteints.

#### A. Endométriose pelvienne minime à légère

Dans l'endométriose pelvienne minime à légère (stades I et II ASRM), l'**excision** et l'**ablation** des tissus endométriosiques, ont une efficacité similaire contre la douleur à court et moyen terme. Lorsque l'une de ces techniques chirurgicales est associée à l'adhésiolyse (intervention chirurgicale visant à décoller les organes anormalement adhérents les uns aux autres), pour les patientes infertiles, il y a une augmentation du taux de grossesse spontanée.

Des barrières d'adhésion, ont permis la réduction des adhérences post-opératoires, mais n'ont pas encore démontré dans des études cliniques, une réduction de la douleur ou de l'infertilité. (135)

#### B. Endométriome ovarien

Pour les endométriomes ovariens, c'est la **kystectomie** (ablation chirurgicale des kystes de l'ovaire) **intrapéritonéale laparoscopique** qui est recommandée en première intention. Il est important d'évaluer la réserve ovarienne avant la chirurgie, car celle-ci peut être touchée durant l'opération. Ce risque est accru si les endométriomes sont volumineux, récurrents ou bilatéraux. L'approche laparoscopique est à privilégier par rapport à une laparotomie. Elle présente moins de complications post-opératoires, moins de douleurs post-opératoires, des séjours hospitaliers plus courts et un coût inférieur.

La **sclérothérapie à l'éthanol** est une alternative intéressante pour les patientes atteintes d'endométriomes récurrents, car elle est associée à un taux de récurrence de kystes inférieur à l'aspiration seule. (136)

#### C. Endométriose profonde infiltrant la vessie

La **cystectomie partielle** est la chirurgie de référence dans l'endométriose profonde infiltrant la vessie, pour les patientes symptomatiques. Elle présente un faible taux de complications sévères et a une efficacité à long terme dans le risque de récurrence et contre les symptômes douloureux. Les données actuelles sur l'impact de la cystectomie partielle sur la fertilité chez les femmes traitées chirurgicalement pour une endométriose vésicale ne sont pas concluantes. (137)

## D. Endométriose profonde des uretères

Ce sont des techniques conservatrices (**urétérolyse**) ou radicales (**résection urétérale** avec anastomose bout à bout ou résection urétérale et réimplantation dans la vessie) qui sont utilisées dans la prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde des uretères. Ces techniques permettent de soulager les symptômes douloureux, de réduire la dilatation des voies urinaires supérieures et de limiter les récives. Elles ont un taux faible de complications. Une surveillance post-opératoire est recommandée car il y a un risque de sténose de l'anastomose urétéro-urétérale ou du site de réimplantation, et un risque d'atrophie rénale progressive qui est peu symptomatique. (137)

## E. Endométriose profonde infiltrant le colon et le rectum

Trois techniques, de préférence par une approche laparoscopique, peuvent être utilisées pour l'excision chirurgicale de l'endométriose colorectale : le **rasage rectal** (ou shaving du rectum consiste à raser la paroi antérieure du rectum atteint pour emporter la lésion sans retirer la totalité de l'épaisseur de la paroi et sans avoir à faire de suture), la **résection discoïde antérieure** (excision de la paroi rectale envahie par la maladie en même temps que la lésion d'endométriose avec réalisation d'une suture rectale) et la **résection segmentaire** (permet d'enlever tout un segment de colon avec des marges saines plus ou moins larges autour de la lésion). Le choix d'une technique conservatrice (rasage rectal ou résection discoïde) réduit davantage le risque de complications post-opératoire et améliore les scores de qualité de vie gastro-intestinale en comparaison à la résection segmentaire, mais le risque de récive semble plus élevé. De plus, la résection colorectale segmentaire augmente le risque de sténose symptomatique post-opératoire nécessitant une chirurgie ou une endoscopie supplémentaire.

Il est recommandé que la résection des lésions endométriosiques pelviennes soit la plus complète possible pour limiter le taux de récive et augmenter les chances de grossesse post-opératoire.

Il n'y a pas de préférence entre une résection segmentaire du rectum ou une technique conservatrice pour les nodules infiltrant le rectum sur une longueur supérieure à 20mm.

La chirurgie (peu importe laquelle) de l'endométriose du bas rectum (à moins de 5cm de la ligne dentée) est associée à un risque plus élevé de fistule recto-vaginale, qu'en cas de localisations plus hautes. (138) Une dérivation intestinale temporaire durant la chirurgie (iléostomie ou colostomie) peut être mise en place pour limiter les complications associées à la formation de fistules.

Ces 3 chirurgies présentent un risque de complications post-opératoires graves. Les patientes doivent recevoir une information appropriée au préalable. (139)

## F. Hystérectomie conservatrice / Hystérectomie avec annexectomie bilatérale

S'il n'y a pas de souhait de grossesse, une **hystérectomie** combinée à une résection des lésions endométriosiques, **avec ou sans annexectomie bilatérale**, peut-être proposée pour réduire le taux de récive en comparaison aux chirurgies de résection des lésions endométriosiques seules.

Après une ovariectomie bilatérale, l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif post ménopausique ne semble pas aggraver les symptômes d'endométriose. Une aménorrhée au long cours après la chirurgie permettra d'éviter les récives. (140)

## G. Endométriose extra pelvienne : pariétale, diaphragmatique, thoracique

En raison de son effet bénéfique sur la douleur, un traitement chirurgical d'excision des tissus endométriosiques peut être proposé aux femmes symptomatiques atteintes d'endométriose pariétale, thoracique ou pelvienne. Ces lésions extra pelviennes peuvent se développer *de novo* (ombilic ou canal inguinal) ou sont souvent secondaires à des antécédents de chirurgie utérine (césarienne, hystérectomie, myomectomie). (141)

## H. Endométriose des racines nerveuses et du nerf sciatique

L'endométriose des racines nerveuses et du nerf sciatique entraîne des symptômes cycliques qui impliquent le système nerveux somatique (territoires du nerf sciatique ou pudendal : un des nerfs principaux innervant le périnée) ou le système nerveux autonome (symptômes vésicaux, colorectaux ou vaginaux).

La chirurgie semble être efficace (selon des séries de cas rapportés par des centres de référence) pour soulager la douleur lorsque l'endométriose profonde comprime ou infiltre les racines sacrées ou le tronc du nerf sciatique. (141)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement définitif de l'endométriose, même si la chirurgie et/ou l'hormonothérapie peuvent selon les cas stopper l'évolution de cette maladie durant plusieurs années, et/ou améliorer la symptomatologie.

# IV. Les thérapeutiques alternatives

Les thérapies complémentaires, par définition, sont toutes les approches qui ne font pas partie de la médecine dite conventionnelle ou traditionnelle. Dans la littérature elles portent plusieurs noms comme thérapies alternatives, médecine douce, médecine parallèle : ce sont les thérapies non conventionnelles.

Je me suis appuyée sur deux études (de cohorte prospective et transversale) réalisées en 2015 et 2016. Ces études montrent l'utilisation d'approches complémentaires, respectivement chez 699 et 7427 femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, et d'inconforts péri menstruels cycliques. Parmi ces femmes, 3,7% avaient un diagnostic d'endométriose posé. Ce pourcentage est très faible, mais peut s'expliquer par rapport à la date de l'étude où les diagnostics d'endométrioses étaient encore peu posés, avec un ordre de grandeur similaire à cette étude. (142)

## A. Plantes médicinales

### 1) Aromathérapie

L'aromathérapie est une pratique millénaire qui consiste à utiliser les huiles essentielles (HE) de plantes aromatiques, obtenues par distillation à la vapeur d'eau ou par pression à froid.

Pour l'endométriose, les HE à action antalgique, antispasmodique et calmante, sont à privilégier. En massage, ces huiles peuvent aussi ralentir l'évolution en préparant le petit bassin à la période menstruelle. Cela permet de libérer, améliorer la mobilité des tissus et ainsi de préparer les muqueuses en amont des menstruations. (143) (144)

Par exemple, il est possible d'utiliser, l'HE de Menthe poivrée (*Mentha x piperita*), l'HE d'Estragon (*Artemisia dracuncululus*), l'HE de Basilique exotique (*Ocimum basilicum var. basilicum*) et l'HE de Camomille romaine (*Chamaemelum nobile*).

Un exemple de synergie d'huiles essentielles à appliquer en massage plusieurs fois par jour sur la zone du bas-ventre est dans un flacon en verre teinté de 30mL, mélanger 5mL d'HE de Menthe poivrée, 3mL d'HE de Camomille noble et 8mL d'huile essentielle de Basilic exotique, puis compléter avec une huile végétale (ex : huile végétale de noyaux d'Abricot). (145)

Des HE aux propriétés similaires ont été utilisés en massage abdominal chez 48 jeunes femmes souffrant de dysménorrhées primaires contre 47 qui ont reçu un massage avec une huile neutre. Les massages étaient effectués quotidiennement sept jours avant les menstruations. Cette étude a montré un meilleur score de la douleur (EVA : Echelle Visuelle Analogique de 0 à 10 points) dès le premier jour des règles dans le groupe expérimental :

- Groupe HE, EVA = 5,8 ± 2,1
- Groupe témoin, EVA = 6,8 ± 1,7 (IC à 95% : -1,7921, -0,2213, p = 0,013).

Cette étude en simple aveugle présente des biais importants du fait qu'il n'y a pas une comparaison de l'EVA avant et après le traitement et donc voir s'il y a une réelle amélioration de la douleur.

## 2) Phytothérapie

La phytothérapie est l'utilisation de plantes médicinales qui peuvent être consommées sous forme de tisanes, de compléments alimentaires ou intégrées à l'alimentation du quotidien.

Pour l'endométriose, il peut être proposé :

- le gattilier qui agirait en stimulant les ovaires, les incitant à produire plus de progestérone et à maintenir un équilibre avec le taux d'œstrogènes,
- le curcuma, une épice au fort pouvoir détoxifiant. Il stimulerait la production de bile qui permet le nettoyage du foie en profondeur, organe chargé d'évacuer l'excès d'œstrogènes, en partie responsable du développement de l'endométriose,
- l'achillée millefeuille, une plante antispasmodique des muscles lisses utérins. Elle présente aussi une action anti-inflammatoire. Elle est indiquée dans le cas de règles douloureuses, mais aussi pour soulager les douleurs liées à l'endométriose. Elle possède enfin des vertus équilibrantes. (146)

Des études publiées par la revue Cochrane, ont rapporté que le fenugrec, la valériane, le zataria et le gingembre ont provoqué une diminution de l'intensité des dysménorrhées en comparaison à un placebo. Mais il s'avère que ces études sont de trop faible qualité et appellent des recherches supplémentaires. (147)

### 3) Herbes chinoises

A travers des études pharmacodynamiques, la médecine chinoise traditionnelle, en se basant sur les énergies et les symptômes, a pour objectif d'améliorer la microcirculation, réduire l'inflammation et réguler l'immunité humorale et cellulaire.

Deux études rapportées par la revue Cochrane de 2012, rapportent que l'absorption orale du *Nei Yi*, une herbe chinoise, a une efficacité équivalente au gestrinone, (anti-œstrogènes, aussi utilisé dans le traitement des douleurs de l'endométriose) sur le taux de soulagement symptomatique (RR 1,04, IC à 95 % : 0,91 à 1,18). L'administration concomitante par voie orale et par application cutanée de la plante, entraîne une diminution plus importante des scores de douleur de la dysménorrhée, que le danazol (différence moyenne = -2,90 ; IC 95 % : -4,55 à -1,25). (148)

## B. Antioxydant

Les espèces réactives de l'oxygène semblent augmenter la croissance et l'adhésion des cellules de l'endomètre dans la cavité péritonéale ce qui conduit à l'augmentation du risque d'une endométriose et d'une infertilité. Les femmes souffrant d'endométriose ont en moyenne un stress oxydatif dans la cavité péritonéale supérieure à la normale. De plus, l'action des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques est diminuée dans les cellules endométriales des patientes développant une endométriose. Plusieurs études suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle dans le développement et la progression de l'endométriose. (149) (150)

Plusieurs études nous montrent qu'une supplémentation quotidienne en agents antioxydants diminuent les conséquences algiques de l'endométriose.

Dans l'étude de *Santanam et al.*, un groupe de 46 femmes ayant des douleurs pelviennes avec des antécédents d'endométriose ou d'infertilité, a reçu 1200 UI de **vitamine E** associé à 1000mg de **vitamine C**, tous les jours, pendant 8 semaines contre 13 patientes qui ont reçu un placebo. 43% des femmes du groupe expérimental ont ressenti une diminution de leurs douleurs quotidiennes. Les femmes du groupe placebo n'ont ressenti aucune amélioration dans leurs symptômes. (151)

L'étude de *Sesti et al.*, montre qu'une supplémentation, pendant 6 mois, en **vitamines B6, A, C, E, en sels minéraux, en ferments lactiques** et en **oméga 3 et 6** est équivalent aux traitements hormonaux en termes de qualité de vie. 222 patientes ont été randomisées, au 7<sup>ème</sup> jour post-opératoire, en un groupe placebo (n=110), un groupe analogue de la GnRH avec une injection tous les 28 jours (n=39), un groupe estroprogestatif en continu (n=38) et un groupe expérimental en supplémentation vitaminiques (N=35) pendant 6 mois.

Il est observé une diminution des dysménorrhées, des douleurs pelviennes non menstruelles, de la dyspareunie profonde, dans tous les groupes de traitement par rapport au placebo. Aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre les groupes de traitements. (152)

De manière générale, il est recommandé aux femmes qui ont une endométriose d'avoir une alimentation anti-inflammatoire pour viser à réduire l'inflammation dans le corps en incorporant des aliments riches en nutriments et en antioxydants, tout en évitant les aliments qui peuvent exacerber l'inflammation.

## C. Les traitements complémentaires pharmacologiques

### 1) La mélatonine

La mélatonine est l'hormone naturelle du sommeil. Elle est produite par la glande pinéale et sa structure est proche de la sérotonine. La sécrétion de mélatonine augmente à la tombée de la nuit, est maximale vers 2-4 heures du matin puis diminue durant la seconde moitié de la nuit. Cette hormone participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation de l'alternance jour-nuit. L'étude se porte sur 40 femmes, âgées de 18 à 45 ans qui ont été randomisées dans deux groupes de traitement : placebo (n=20) ou mélatonine (n=20) sur une période de 8 semaines. La dose de mélatonine était de 10 mg par jour, pour celles qui la reçoivent.

André Schwertner *et al.*, ont réalisé un essai de phase II, randomisé en double aveugle. Cette étude regarde les effets de la mélatonine par rapport au placebo sur les douleurs pelviennes chroniques associées à l'endométriose. Par rapport au placebo, le traitement réduit les scores de douleurs quotidiennes de 39,80% (IC à 95% ; 12,88-43,01%) et la dysménorrhée de 38,01% (IC à 95% ; 15,96 à 49,15%). La mélatonine a réduit l'utilisation d'un analgésique à 80% pendant la durée de l'étude et a amélioré la qualité du sommeil. Les limites de l'étude portent sur le nombre trop faible de participantes et l'absence d'information de l'évolution des douleurs au-delà des huit semaines de traitement. (153)

### 2) Le cannabidiol

Le cannabidiol (CBD) est une substance active contenue dans le chanvre (*Cannabis sativa*) qui possède des effets psychoactifs qui génèrent une sensation de soulagement rapide. Il ne possède pas d'effets psychotropes comme le THC (9-tetrahydrocannabinol) qui est un stupéfiant et qui agit directement sur le système nerveux en affectant le fonctionnement du cerveau (modifications des perceptions, de l'humeur, du comportement). L'arrêt du 31 décembre 2021 autorise la commercialisation des produits contenant du CBD. Il faut savoir que l'appareil reproducteur de la femme est la deuxième partie du corps, après le cerveau, qui compte le plus grand nombre de récepteurs cannabinoïdes.

Une étude de 2010, est réalisée sur des femmes atteintes d'endométriose et montre, par des biopsies endométriales, que le canal TRPV1, sensible aux stimuli mécaniques et thermiques, est particulièrement réactif dans l'endométriose. Le CBD va venir interférer avec l'innervation des lésions en stoppant et désensibilisant le récepteur de la douleur TRPV1. Le CBD a donc des propriétés analgésiques. (154)

Un grand nombre de récepteurs endocannabinoïdes (CB2) du corps humain sont présents sur les macrophages du système immunitaire. Lorsque ces récepteurs sont activés, ils empêchent les macrophages de libérer des protéines inflammatoires (cytokines : IL-1, TNF, IL-6 et IL-17). Donc en activant ces récepteurs, le CBD a une action anti-inflammatoire.

Le CBD aurait un intérêt dans le développement et l'évolution de l'endométriose. Une étude, publiée en 2012, montre que les modulateurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 affectent des mécanismes spécifiques essentiels à l'établissement et au maintien de l'endométriose. Certains agonistes des récepteurs cannabinoïdes pourraient limiter la croissance anormale des tissus. (155)

## D. Les traitements complémentaires physiques

### 1) L'acupuncture

L'acupuncture est une pratique fondatrice de la médecine traditionnelle chinoise. Elle consiste en la stimulation de « points d'acupuncture » sur divers endroits du corps à l'aide de techniques physiques (implantation d'aiguilles, dispositifs d'acupression, application de ventouses, d'aimants, de lasers...).

Une revue de 10 études montre que l'acupuncture diminue le degré de douleur lié à l'endométriose. La différence moyenne dans la réduction de la douleur (mesurée sur une échelle de 0 à 10 points) entre les groupes d'acupuncture et les groupes témoins est de 1,36 (IC à 95% ; 1,01-1,72,  $P < 0,0001$ ). (156)

### 2) La neurostimulation transcutanée (TENS)

La TENS consiste à stimuler le système nerveux en transmettant des impulsions électriques près de la zone douloureuse par l'intermédiaire d'électrodes placées sur la peau, dans le but de modifier la transmission neuronale.

Une étude randomisée non aveugle chez des patientes présentant une dysménorrhée primaire montre une diminution significative des douleurs pelviennes, après huit semaines de stimulation. La TENS haute fréquence était globalement plus efficace pour soulager les douleurs que la TENS placebo (OR=7,2 ; IC à 95% ; 3,1-16,5). (157)

### 3) L'ostéopathie

Une étude qualitative longitudinale réalisée par un ostéopathe en 2022, observe une amélioration de la qualité de vie de ces patientes atteintes d'endométriose, après plusieurs séances d'ostéopathie. Ces femmes rapportent avoir une diminution et un espacement de leurs douleurs, une diminution de la prise médicamenteuse dans la gestion des douleurs ainsi qu'une reprise du contrôle psychique et physique de leur corps. L'ostéopathie permet une approche globale du patient. Par les manipulations, la mobilité du diaphragme pelvien a évolué au cours des consultations entraînant celle des organes du petit bassin. Ces techniques permettraient au corps des patientes d'intégrer de nouveau l'information que ces zones de tension et de douleurs pouvaient se détendre. (2)

## E. Les thérapies cognitivo-comportementales

Il est difficile de constituer un groupe placebo de fausses techniques de thérapies cognitivo-comportementales et donc de prouver une amélioration significative par celles-ci, des douleurs liées à l'endométriose. On retrouve ce biais dans de nombreuses thérapies comme l'ostéopathie, la kinésithérapie, la radiothérapie, *etc.*

## 1) Hypnose

L'hypnose fait partie des médecines douces. Cette thérapie permet d'apprendre au cerveau de se détacher de la douleur. Elle va agir sur différents points : douleurs pelviennes, troubles du sommeil, vie intime difficile, fatigue chronique, trouble digestifs, stress, *etc.*

Une étude randomisée évalue la qualité de vie des patientes présentant une dysménorrhée. La moitié disposeront de 14 séances d'hypnose et l'autre moitié recevra un traitement conventionnel (antalgiques, anti-inflammatoires). Dans les deux cas une amélioration de la qualité de vie est observée en comparaison à l'absence totale de traitements. (158)

## 2) Relaxation

La relaxation selon Jacobson consiste en une alternance de tension de différents muscles volontairement sur une période de 5 à 10 secondes puis au relâchement de cette tension.

Une étude sur de jeunes patientes chinoises souffrant d'endométriose montre une amélioration de la qualité de vie après plusieurs séances de relaxation. (159)

# V. Les nouvelles stratégies thérapeutiques en cours d'études

De nombreux traitements sont en cours d'études avec pour objectif de trouver une molécule ciblant davantage les tissus endométriosiques, pour limiter les nombreux effets indésirables systémiques des traitements actuels.

La compréhension récente sur la pathogénèse, la croissance et le maintien de l'endomètre ectopique, en particulier au niveau moléculaire est beaucoup plus approfondie.

## A. Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone

Les modulateurs des récepteurs à la progestérone peuvent, comme leur nom l'indique, se lier de manière différente aux récepteurs de la progestérone et induire des effets soit antagonistes purs (ligands de type I ou III) soit des réponses agonistes, agonistes partiels ou antagonistes, selon la dose, la présence ou l'absence de progestérone et le site d'action (ligands de type II). Seuls les ligands de type II sont retenus pour le traitement de l'endométriose.

La **mifépristone** est le premier de cette classe de médicaments à être utilisé. Il s'agit principalement d'un antagoniste de la progestérone qui inhibe l'ovulation et perturbe le bon fonctionnement de l'endomètre. Son efficacité a été observée au bout de 6 mois de traitement chez des femmes, avec une réduction de leurs lésions endométriosiques. Certains effets secondaires sont notés comme des bouffées de chaleur, de la fatigue, des nausées, *etc.* (160)

## B. Les antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH)

Des essais cliniques de phase III sont en cours pour mesurer l'efficacité et le taux d'effets secondaires en comparaison aux agonistes de la GnRH. Par exemple, le **Linzagolix** à des doses quotidiennes de 75 à 200mg, a montré des résultats probants sur la diminution des douleurs chez des femmes endométriosiques. Ce médicament a déjà l'AMM pour le traitement des règles abondantes associées à des fibromes utérins.

Les antagonistes agissent en bloquant le récepteur de la GnRH. Il y a donc une régulation négative sur l'hypophyse, une réduction de la sécrétion des gonadotrophines (LH, FSH) et une suppression de la production ovarienne des stéroïdes. On observe donc une hypoestrogénie, sans passer par une phase initiale de stimulation de la libération de gonadotrophines et d'hormones ovariennes comme chez les agonistes.

Ces caractéristiques entraînent une meilleure observance des patientes du fait d'une amélioration plus rapide des symptômes. Les antagonistes de la GnRH agissent donc plus rapidement et plus efficacement que les agonistes de la GnRH. (161)

## C. Les inhibiteurs de l'aromatase

La production des œstrogènes a lieu dans les ovaires, mais aussi elle aussi présente dans les tissus périphériques et dans les cellules endométriosiques. C'est l'expression de l'aromatase qui permet la production d'œstrogènes dans l'endométriose. (Figure 32)

Les inhibiteurs de l'aromatase ont pu être testés sur des rongeurs avec des résultats qui semblent prometteurs. Chez la femme atteinte d'endométriose des essais supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de l'**anastrozole** pour cette pathologie. (162)

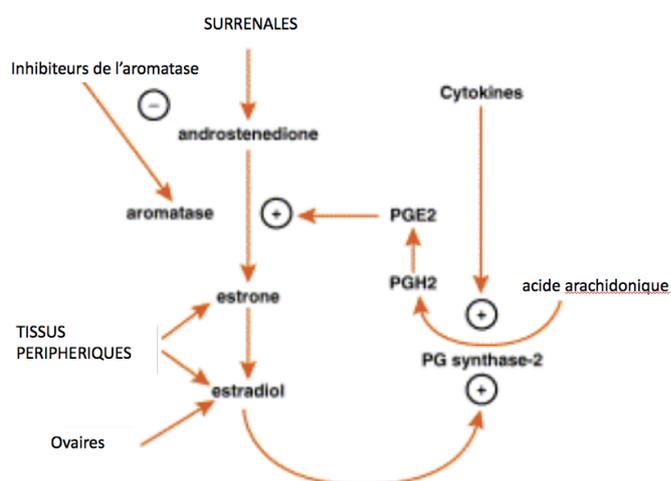


Figure 28 : La voie intracellulaire de l'action de l'aromatase et l'inhibition par les inhibiteurs de l'aromatase. (162)

## D. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha)

Le TNF-alpha est une cytokine qui serait à l'origine d'une attraction des macrophages. Cela entrainerait dans la cavité péritonéale un environnement favorable à l'implantation, la croissance et le développement de l'endométriose.

Une étude a testé une protéine recombinante humaine liant le TNF (**TBP-1**) chez le singe femelle, présentant une endométriose artificielle. Les animaux atteints d'endométriose ont reçu soit la protéine TBP-1, soit un antagoniste de la GnRH ou un placebo. Il a été observé une diminution de l'endométriose, significativement, avec le TBP-1 et l'antagoniste du GnRH.

Aucun essai clinique n'a encore été mené, à ce jour, chez l'humain. (163)

## E. Les inhibiteurs de l'angiogenèse

La théorie de la transplantation de l'endométriose suggère qu'un apport sanguin est nécessaire pour la survie de l'endométriose. Il est retrouvé plusieurs facteurs angiogéniques, en particulier le VEGF, dans les lésions d'endométriose.

Plusieurs inhibiteurs angiogéniques (**endostatine et TNP-470**) ont donc été testés sur des souris. Les résultats sont positifs avec une réduction du nombre et de la taille des lésions. Chez l'humain, seule la **thalidomide** a été essayé comme inhibiteur de l'angiogenèse avec une diminution de la douleur chez les souris. (164)

## F. Les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles

Les métalloprotéinases matricielles (MMP), une famille d'endopeptidases, ont une activité accrue dans l'endométriose. Elles semblent permettre à l'endomètre d'envahir les tissus et de se planter correctement.

Une étude a été menée sur l'inhibition de ces enzymes. Ils administrent, chez des souris ayant une adénomyose, l'**inhibiteur de MMP ONO-4817**. Les résultats semblent positifs avec une diminution de l'invasion des cellules stromales de l'utérus adénomyotique. (165)

## G. Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs agissent sur plusieurs sites. Ils ont un impact sur la production des médiateurs inflammatoires et sur la réactivité des cellules immunocompétentes aux stimuli inflammatoires. Ils inhibent la phagocytose, et les espèces réactives de l'oxygène et des enzymes protéolytiques. Ces médicaments pourraient donc avoir un impact positif sur le dysfonctionnement immunitaire dans l'endométriose.

La **pentoxifylline** est un immunomodulateur qui n'inhibe pas l'ovulation contrairement aux autres médicaments. Il a donc été utilisé pour des femmes ayant une endométriose et avec un désir de grossesse. Les premiers essais réalisés sont non significatifs. (166)

## H. Les bêta-agonistes des récepteurs des œstrogènes

Les œstrogènes possèdent deux récepteurs : ER alpha et ER bêta. Le lien entre ER alpha et la prolifération de l'endomètre est bien établie mais il reste encore à prouver pour ER bêta.

ER bêta est exprimé dans de nombreux tissus en particulier dans le système immunitaire, mais il n'est retrouvé que très faiblement dans les tissus reproducteurs. Seul l'ARNm du ER bêta a été retrouvé dans le stroma, l'épithélium et l'endométriome.

Une étude sur des souris ayant des explants d'endométriose humaine, a montré une régression des lésions après une injection d'**agoniste du ER bêta**. Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer cela et nécessitent des études plus approfondies. (167)

QUATRIÈME PARTIE :

LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA  
PRISE EN CHARGE DES FEMMES  
ATTEINTES D'ENDOMÉTRIOSE

# I. Questionnaire

Les limites et les nombreux effets indésirables des thérapies actuelles m'ont amené à faire une enquête sur le suivi de ces femmes.

## A. Méthodes

J'ai bâti un questionnaire à destination des femmes diagnostiquées de l'endométriose par un professionnel de santé, pour leur donner la parole sur leur accompagnement au quotidien, leur(s) traitement(s) et leur degré de satisfaction en termes de qualité de vie.

J'ai pu obtenir 144 réponses entre mai et octobre 2023. J'ai proposé ce questionnaire à mes patientes, à la pharmacie où je travaille, puis je l'ai partagé à des gynécologues, des sages-femmes, ainsi que sur les réseaux sociaux (page Instagram).

J'ai choisi de rendre les réponses anonymes pour que les femmes soient plus enclines à répondre au sondage et que leurs réponses soient plus honnêtes.

Il y avait 11 questions de plusieurs types. Des questions qualitatives à réponse unique, une question numérique (réponse chiffrée entre 0 et 10) et des questions textuelles. Ces dernières sont des questions ouvertes, où le répondant peut répondre librement à la question, par une ou plusieurs phrases. Cela m'a demandé un travail de ressaisie et de traitement manuel.

1- Quel âge avez-vous ?

2- Depuis quand votre endométriose est-elle diagnostiquée ?

3- Pensez-vous que votre diagnostic aurait pu être posé plus tôt ? Oui / Non / Ne sais pas

4- Quels sont les différents symptômes que vous avez ?

5- Par quel(s) professionnel(s) de santé êtes-vous suivie et accompagnée ?

6- Quel est votre traitement actuel ?

7- Est-ce votre premier traitement ? Si non, qu'avez-vous eu avant ? Et pourquoi avoir changé ou arrêté ?

8- Trouvez-vous que votre traitement actuel est efficace ? Sur une échelle de 1 à 10 ? (1 pas du tout efficace, 10 très efficace)

9- Quels sont les symptômes qui ne sont pas soulagés malgré le traitement ?

10- Vous a-t-on parlé d'autres alternatives pour soulager ces symptômes ? Si oui lesquelles ? Avez-vous essayé ?

11- Voulez-vous partager des remarques ou suggestions ?

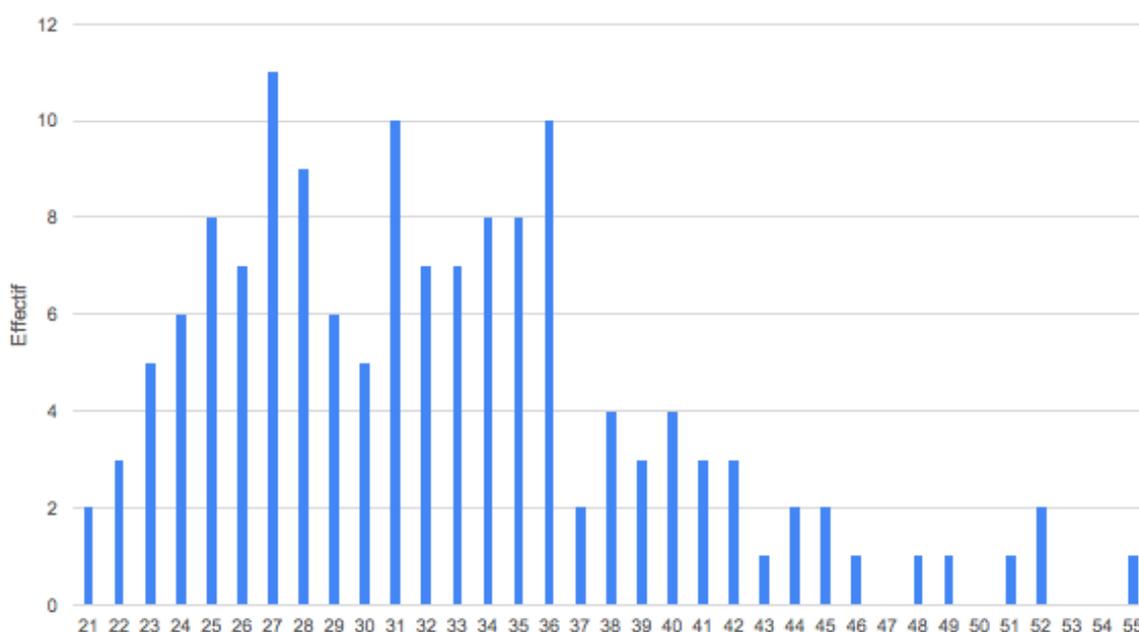
## B. Analyses

D'abord, j'ai voulu m'intéresser à la distribution de l'âge des patientes ([question 1](#)).

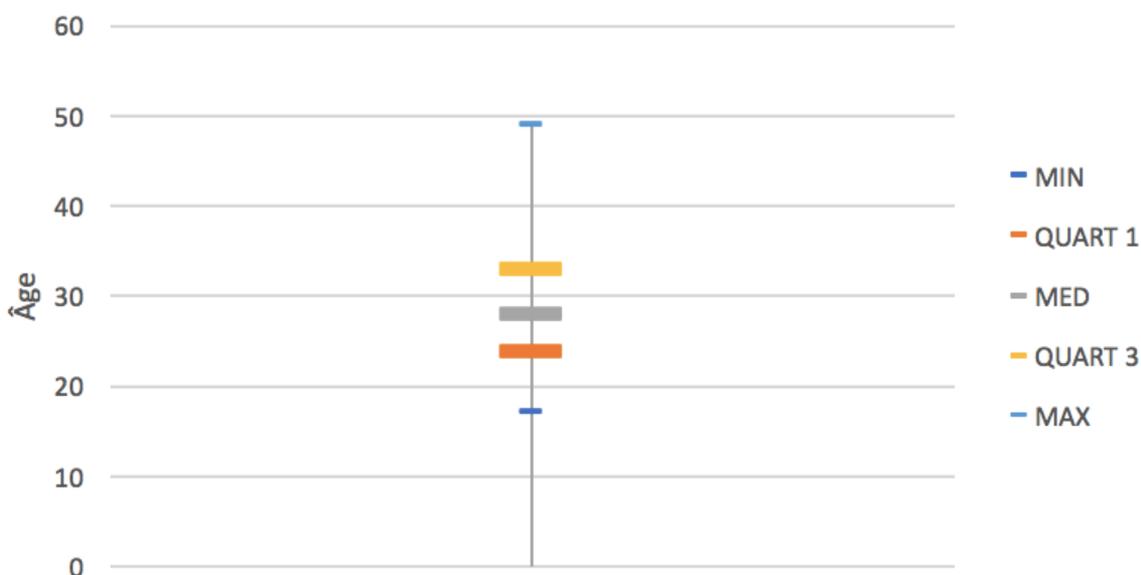
Les femmes qui ont répondu à mon questionnaire ont entre 21 et 55 ans. (Histogramme 1)

La moyenne d'âge est d'environ de **32 ans** (32,343). 50% des femmes ont entre 27 et 36 ans, avec une médiane à 31 ans. (Boite à moustache 1)

Histogramme 1 : âge des femmes.



Boite a moustache 2 : âge des femmes au moment du diagnostic d'une endométriose.

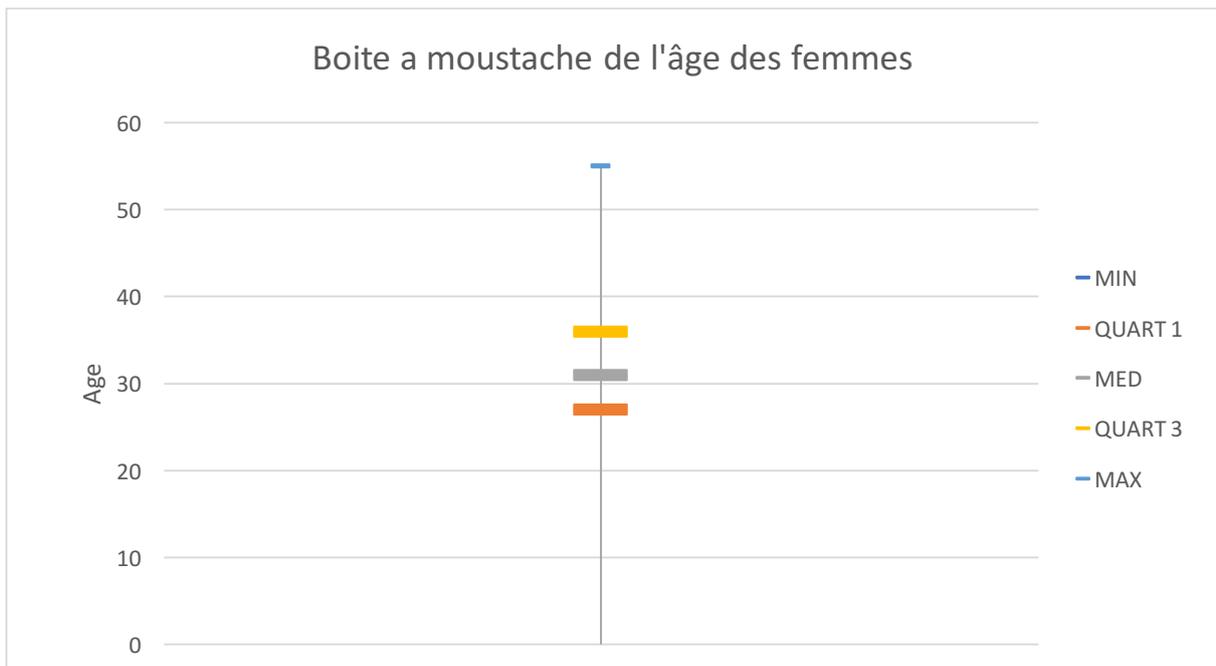
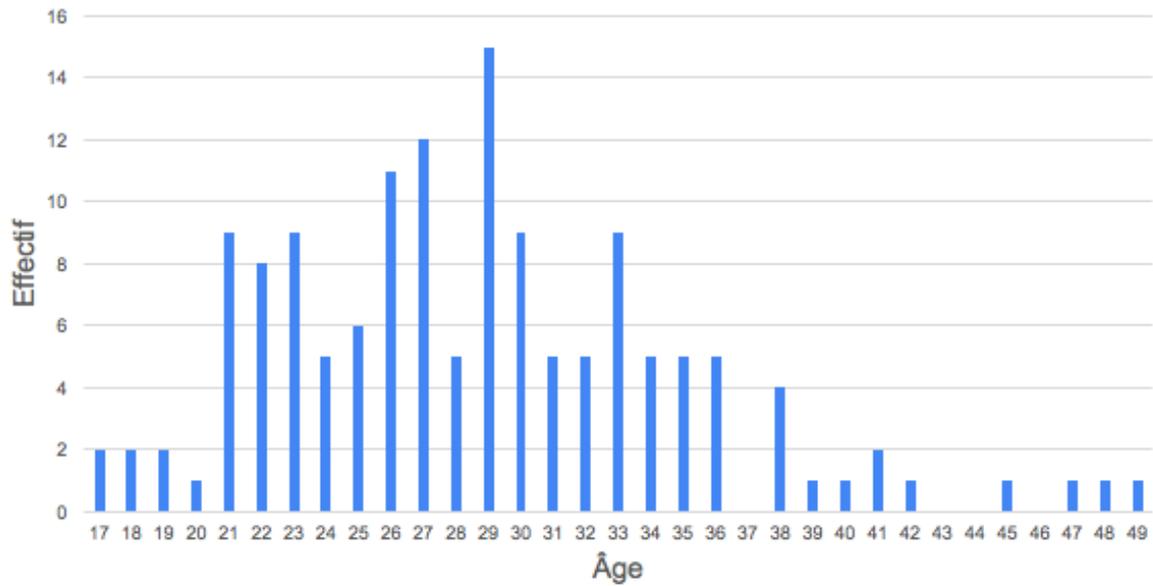


J'ai ensuite déduit l'âge des femmes au moment du diagnostic d'une endométriose (soustraction de leur âge au moment du questionnaire : question 1, avec le nombre d'années depuis qu'elles sont diagnostiquées : question 2. (Histogramme 2).

Les femmes de mon questionnaire ont été diagnostiquées d'une endométriose entre 17 et 49 ans. L'âge médian du diagnostic est de **28 ans** et 50 % des femmes ont eu leur diagnostic posé entre 24 et 33 ans. (Boîte à moustache 2)

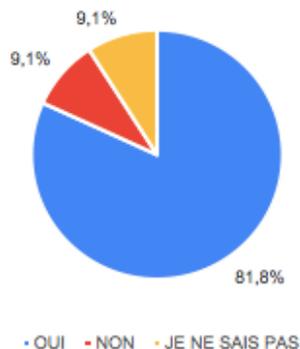
Dans la population générale, l'âge moyen au moment du diagnostic est de **27 ans**. L'échantillon de mon questionnaire semble représentatif de la population générale.

Histogramme 2 : âge des femmes au moment du diagnostic d'une endométriose.



Ensuite, j'ai demandé à l'ensemble de ces femmes leur avis sur le temps qu'il y a eu jusqu'au moment du diagnostic de l'endométriose (question 3). **Environ 82%** des femmes ont répondu que leur diagnostic aurait pu être posé plus tôt. En France, le retard au diagnostic est en moyenne de 7 ans. Ce retard semble être dû à des diagnostics erronés, la prescription prolongée de contraceptifs ou de traitements contre la douleur qui pourraient masquer partiellement la maladie pendant des années. Il y a aussi l'idée fausse selon laquelle les règles par nature sont inconfortables, voire douloureuses, associée à un manque de sensibilisation des médecins généralistes à la pathologie. Ces deux raisons sont en train de changer doucement avec une réelle prise de conscience générale. Les symptômes en dehors de la sphère gynécologique ainsi que des douleurs permanentes en dehors de la période des règles peuvent aussi conduire à un mauvais diagnostic. Enfin les examens d'imagerie médicale sont parfois insuffisamment performants pour révéler certaines lésions.

Camembert 1 : Pensez-vous qu'un diagnostic aurait pu être posé plus tôt ?



Ces femmes ont ensuite pu évoquer les nombreux symptômes qu'elles ressentent au quotidien (question 4). J'ai pu classer les différents symptômes par ordre d'incidence.

- **72%** des femmes ont une **dysménorrhée**, avec ou non des règles abondantes (hémorragies). **1,5%** d'entre elles ont des **métrorragies**.
- **58%** ont des **troubles digestifs** (nausées, diarrhées, constipations, douleurs intestinales...)
- **37%** ressentent une **fatigue** physique et psychique importante et persistante
- **30%** présentent des **douleurs chroniques** tout au long de leur cycle et pas que pendant la période des règles
- 28% des femmes présentent une dyspareunie
- 27% ont des douleurs dans le dos et/ou au niveau du bassin
- 15% ont une dyschésie associée ou non à des rectorragies.
- 15% ont une endobelly (ventre qui gonfle et qui devient douloureux)
- 15% ont des ovulations douloureuses
- 14% présentent une dysurie
- 14% ont des douleurs importantes dans les bras et/ou les jambes
- 10% ont un syndrome pré-menstruel
- 7% présentent des troubles du comportements ou une dépression ou des troubles du sommeil
- 6% sont infertiles
- 4% présentent une neuropathie
- 1,5% présentent de l'acné
- 1,5% présentent des bouffées de chaleur

Ces femmes sont suivies par un ou plusieurs professionnels de santé sauf **3,5%** qui n'en ont aucun (insatisfaction de leur suivi par ce(s) professionnel(s) / recherche active pour trouver un accompagnement par un professionnel) (question 5).

- **72%** des femmes sont suivies par un **gynécologue**
- **40%** sont suivies en **paramédical** et/ou par des **thérapies alternatives**
- **22%** consultent un **ostéopathe**
- **19%** sont accompagnées par une **sage-femme**
- **17%** par un **naturopathe**
- 16% ont un suivie avec un médecin généraliste souvent spécialisé en gynécologie

- 14% sont vues régulièrement par un chirurgien (gynécologue, gastro-entérologue, etc)
- 12% ont un accompagnement par un kinésithérapeute
- 8% sont accompagnées par un psychologue
- 4% sont suivies par un acupuncteur
- 3% reçoivent l'accompagnement d'une diététicienne
- 2% consultent un endocrinologue.

Sur l'ensemble des réponses seulement une femme a parlé d'un accompagnement par son pharmacien. Pourtant c'est un acteur de santé de première ligne. Le pharmacien n'a peut-être pas reçu les formations nécessaires pour déceler les signes évocateurs de la pathologie. Les étudiants en Pharmacie et en Médecine ont un cours sur l'endométriose, ce qui n'était pas encore le cas il y a 5 ans. C'est donc un chiffre qui risque d'évoluer rapidement.

135 femmes ont répondu à la question 6 sur les traitements. Parmi elles :

**34%** n'ont aucun traitement. Certaines sont enceintes, d'autres en désir de grossesse, soit elles sont insatisfaites de ce qu'on leur a proposé donc et ne préfèrent rien prendre,

**35%** sont sous **pilules** hormonales,

**16%** se soignent par les **plantes** (phytothérapie, aromathérapie, *etc*),

**13%** ont une **alimentation anti-inflammatoire** pour essayer de soulager leurs symptômes,

**13%** prennent des **AINS**,

11% prennent des traitements antalgiques, 9% des compléments alimentaires, 6,5% ont un stérilet, 4% sont sous antidépresseurs, 2% prennent du CBD et 1,5% sont sous exacyl (antihémorragique).

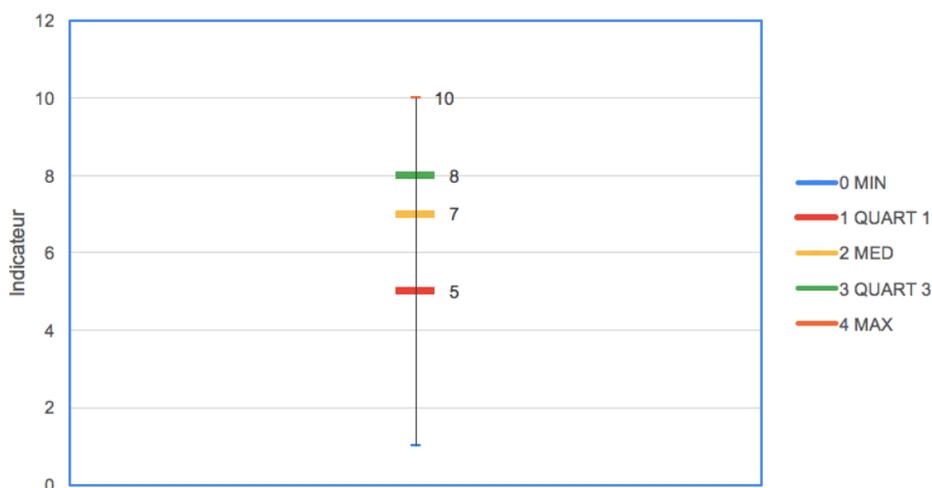
Il y a donc **40,5%** de ces femmes qui sont sous pilule ou stérilet et **22,2%** qui se soignent uniquement par les plantes ou les méthodes alternatives.

J'ai voulu savoir si elles ont eu d'autres traitements avant et si oui pourquoi elles l'ont changé ou arrêté (question 7).

Parmi les femmes qui ont eu une hormonothérapie en traitement antécédent, **72%** ont souhaité l'arrêter car elles étaient insuffisamment soulagées (20%), ou car il y avait trop d'effets indésirables (34%), par choix de ne plus prendre d'hormones et de retrouver un cycle (14%), par intolérance (5%), ou pour une contre-indication (2%).

En moyenne, les femmes qui ont un traitement actuellement contre l'endométriose ont répondu qu'elles étaient satisfaites à **6,5** sur une échelle de 1 à 10 (1 : pas du tout satisfaite de leur traitement ; 10 : parfaitement satisfaite). 50% des femmes ont donné un indicateur entre 5 et 8. (quartiles 1 et 3) (question 8).

Boite à moustache 3 : Satisfaction des femmes sur la prise de leur traitement actuel, sur une échelle de 1 à 10.



Malgré ces traitements, **76%** des femmes ont toujours de nombreux symptômes qui les handicapent au quotidien (question 9).

**28%** des femmes qui ont répondu au questionnaire n'ont jamais entendu parler de traitements alternatifs pour soulager leur douleur (question 10).

Parmi celles qui ont essayé les méthodes alternatives elles considèrent qu'il faut une association de plusieurs thérapies (ex : phytothérapie + kinésithérapie + alimentation anti-inflammatoire) pour observer une amélioration des symptômes. Cela demande une grande rigueur au quotidien et un budget important, puisqu'aucune de ces alternatives ne sont prises en charge par l'assurance maladie.

## C. Résultats

Ce questionnaire a permis de mettre en lumière l'errance médicale quant au diagnostic de l'endométriose chez les femmes. Beaucoup se sentent délaissées dans l'accompagnement médical. Les traitements proposés sont presque exclusivement l'hormonothérapie avec un soulagement modéré des douleurs et une apparition d'effets secondaires. Elles veulent « retrouver leur cycle, ce pour quoi elles sont femmes » (remarques de la question 11). De plus ce traitement n'est pas possible pour celles en désir de grossesse. « Peut-on parler de traitement d'ailleurs ? » comme l'ont souligné certaines. Les thérapeutiques alternatives et naturelles sont encore trop peu conseillées et véritablement peu connues. Les professionnels de santé ne les conseillent quasiment pas. Cela demande de s'y investir autant au niveau humainement que financièrement. Pourtant les femmes qui ont pu essayer semblent trouver une amélioration de leur état de santé général.

## II. Les conséquences/complications d'un diagnostic tardif

C'est en moyenne avec **sept années** de retard qu'est fait le diagnostic de la maladie de l'endométriose.

Cette pathologie se développe et se multiplie anarchiquement sur différents tissus. Donc, plus le diagnostic a lieu tardivement, plus les dégâts sont grands.

On observe au fil des années, l'apparition d'adhérences, des douleurs chroniques liées à l'atteinte de fibres nerveuses, un pneumothorax survenant au moment des règles si des lésions sont présentes au niveau de la plèvre ou encore une infertilité.

### A. L'infertilité

Dans les formes sévères de l'endométriose, l'infertilité peut se déclarer. Ceci est reçu comme un drame par ses femmes qui sont en âge de procréer et qui ont le désir d'une grossesse. En général, les lésions atteignent le péritoine, les ovaires ou les trompes de Fallope. Inversement un bilan d'infertilité peut conduire au diagnostic d'endométriose. Si la maladie est bien avancée, seul des techniques médicales précises pourront donner une chance de remédier à cette infertilité.

L'infertilité dans l'endométriose s'observe par deux mécanismes :

- une altération du capital folliculaire ovarien d'autant plus importante si les ovaires sont atteints et/ou s'il y a une chirurgie ovocytaire
- une diminution de la qualité ovocytaire à cause du caractère inflammatoire et immunitaire de la maladie.

Dans ces situations, une proposition de préservation de la fertilité par congélation ovocytaire, par vitrification doit être faite avec préalablement une stimulation ovarienne, en vue d'une assistance médicale à la procréation ultérieure (PMA). La vitrification ovocytaire est une révolution médicale dans la prise en charge des couples infertiles et pour la préservation de la fertilité féminine. C'est une technique de congélation ultra-rapide qui permet après déshydratation des ovocytes, grâce à l'utilisation de cryoprotecteurs, de descendre extrêmement rapidement en température et ainsi garantir l'intégrité des structures cellulaires. Avant, les techniques de congélations lentes entraînaient des dégâts liés à l'apparition de cristaux cellulaires.

En France, l'autorisation de recourir à la **préservation de la fertilité**, depuis la loi bioéthique de 2011, est prise en charge à 100% par la sécurité sociale. (168)

Ci-dessous, deux arbres décisionnels à suivre pour la prise en charge de l'infertilité selon si l'endométriose est superficielle ou ovarienne et/ou profonde. (Figures 33 et 34)

Dans les deux cas, un bilan complet d'infertilité est réalisé. La réserve ovarienne est évaluée avec le traçage de l'hormone antimüllérienne et le comptage des follicules antraux (âge AMH CFA). Si le bilan est normal avec un âge < 35 ans, un parcours de PMA peut être enclenché. En fonction de la symptomatologie douloureuse des études complémentaires peuvent être proposées comme une coelioscopie et le calcul du SEFI (Score Endometriosis Fertility Index). La FIV-ICSI (Fécondation in Vitro – intracytoplasmic sperm injection) est une technique où un seul spermatozoïde est injecté directement dans l'ovule à l'aide d'une aiguille microscopique pour faciliter la fécondation). Elle est recommandée, chez des femmes qui ont une endométriose, dans les situations suivantes :

- bilan d'infertilité défavorable
- infertilité masculine et/ou d'infertilité tubaire

- score SEFI défavorable
- âge > 35 ans
- pronostic post-grossesse défavorable
- absence de grossesse spontanée après un an (169)

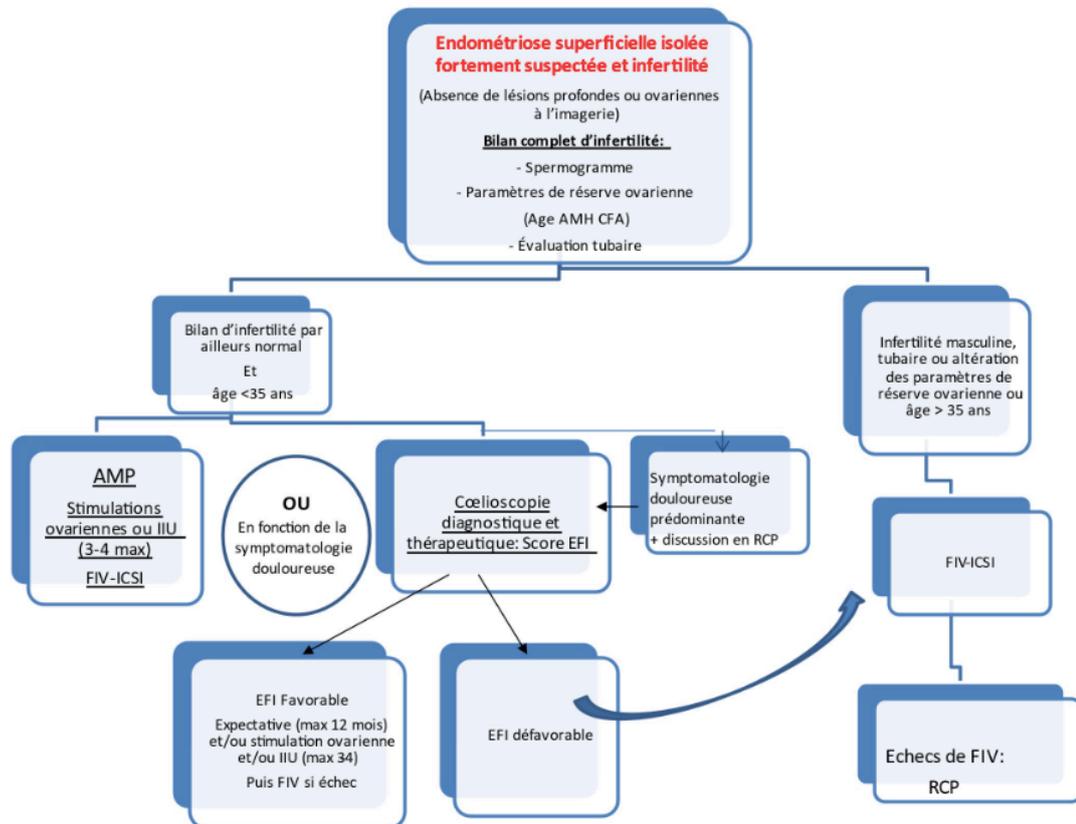


Figure 29 : Arbre décisionnel de la préservation de la fertilité pour une endométriose superficielle isolée associée à une endométriose. (169)

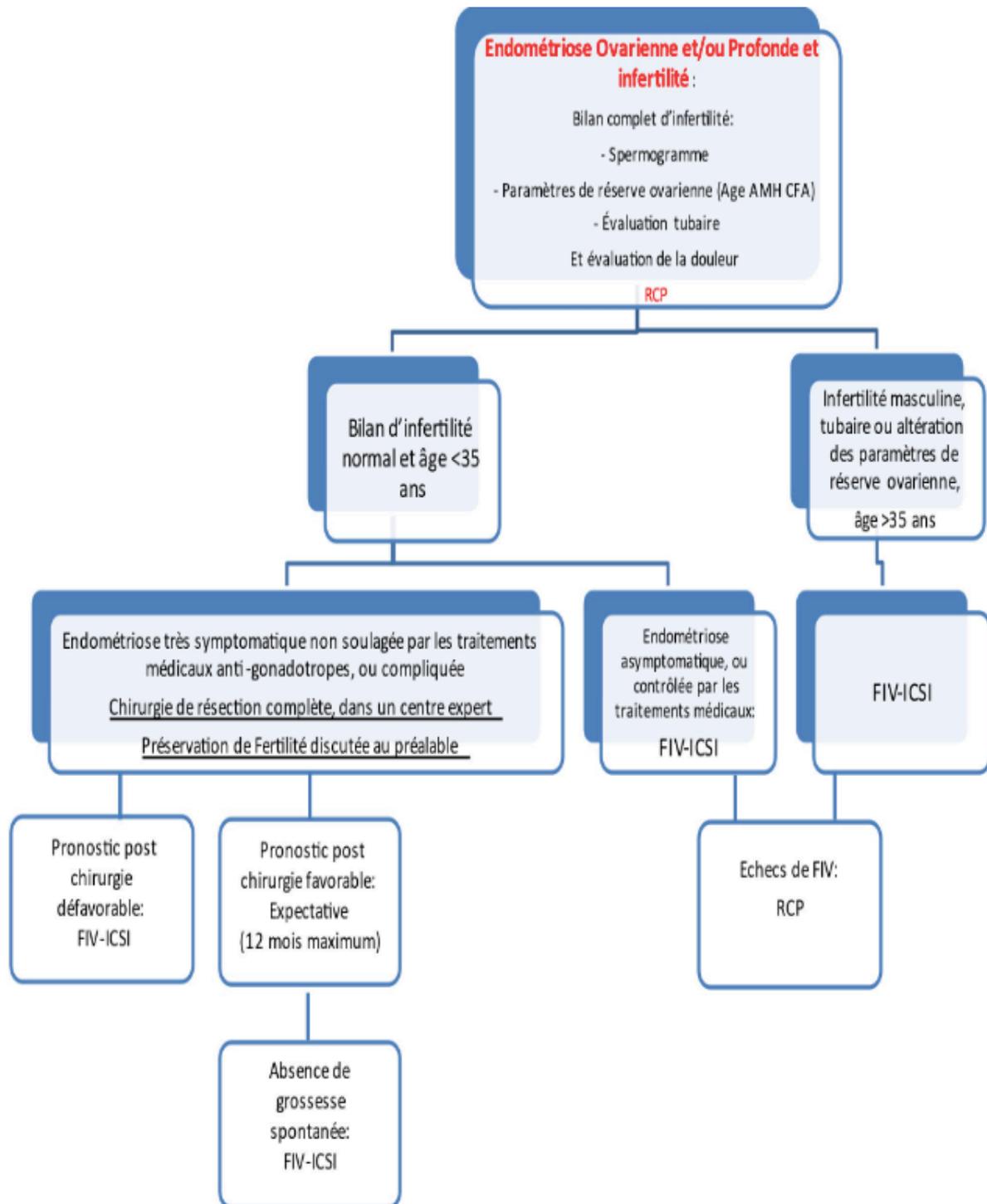


Figure 30 : Arbre décisionnel de la préservation de la fertilité pour une endométriose ovarienne et/ou profonde associée à une infertilité.(169)

Plusieurs études ont montré que l'endométriose est associée à des complications pendant la grossesse comme un accouchement prématuré, un retard de croissance in-utéro, un risque de pré éclampsie et de césarienne plus important. Il est donc important d'avoir un suivi obstétrical adapté pour ces couples-là. (169)

## B. Une vie professionnelle impactée

Les femmes qui ont une endométriose ont de nombreux effets indésirables et sont donc impactées dans leur vie quotidienne en particulier au travail. L'errance du diagnostic et la non reconnaissance de cette pathologie n'ont pas aidé pour l'épanouissement professionnel de ces femmes. En effet, 65% d'entre elles ressentent un impact négatif de la maladie sur leur quotidien au travail. (170) Il y a une réduction des capacités physiques, intellectuelles et de concentration. L'humeur va être impactée avec une irritabilité plus fréquente du fait des douleurs et de la fatigue. L'absentéisme peut être plus ou moins important ce qui peut être mal perçu par les collègues et l'employeur.

L'enquête Endotravail est réalisée en France en 2020, par Alice Romerio (sociologue au CREAPT et membre du CEET) auprès de 2000 femmes diagnostiquées d'une endométriose.

Voici 3 points importants qui ressortent de cette enquête.

- Les douleurs ressenties pendant mais aussi en dehors des règles sont un réel handicap au travail (ex : posture assise ou debout toute la journée, absence de toilettes à proximité, etc).
- En l'absence d'une reconnaissance pleine au travail, ces femmes vont gérer individuellement leur maladie. 80% des femmes sont réticentes à demander un arrêt de travail lorsqu'elles ont des crises douloureuses. Elles préfèrent poser des jours de congés ou de RTT (25%) ou acceptent de subir leurs douleurs au travail.
- Elles sont freinées dans leur carrière professionnelle. En effet, leur contrat n'est pas toujours renouvelé ou encore elles ne reçoivent pas forcément leur prime d'assiduité. (170)

Le livre blanc « endométriose & emploi », rédigé par l'association française EndoFrance devrait être proposé dans chaque entreprise. Ce livre est là pour vivre au mieux et travailler au mieux pour les femmes qui ont une endométriose. Il rappelle aux managers et aux employeurs la nécessité de changer de regard sur les salariées qui souffrent d'une forme d'endométriose invalidante. Le but est de les aider à prendre des mesures qui permettront de mettre en phase les besoins des salariées et de l'entreprise. (171)

La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose, annoncée par Emmanuel Macron en janvier 2022, va aussi dans ce sens. Elle annonce la sensibilisation et la formation de la médecine du travail mais aussi des managers et des ressources humaines. Un aménagement des postes et des horaires va être proposé à ces femmes pour maintenir un bien-être au travail. Un programme de recherche nationale est lancé pour permettre l'amélioration de la connaissance épidémiologique de la maladie, des causes et des traitements thérapeutiques grâce à la recherche médicale. Enfin, l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patientes pour permettre un diagnostic précoce de la maladie et garantir l'égalité d'accessibilité et de la qualité des soins en créant une filière de soin régionale.

C'est aussi en janvier 2022 qu'est adoptée à l'assemblée nationale une proposition reconnaissant cette maladie comme une Affection de Longue Durée (ALD). Mais on parle d'ALD 31 car elle sera hors de la liste des 30 ALD. Il y aura donc un accès à la prise en charge à 100% pour les formes d'endométriose impactant la qualité de vie et nécessitant, au cours de leur évolution, des examens et des soins nombreux.

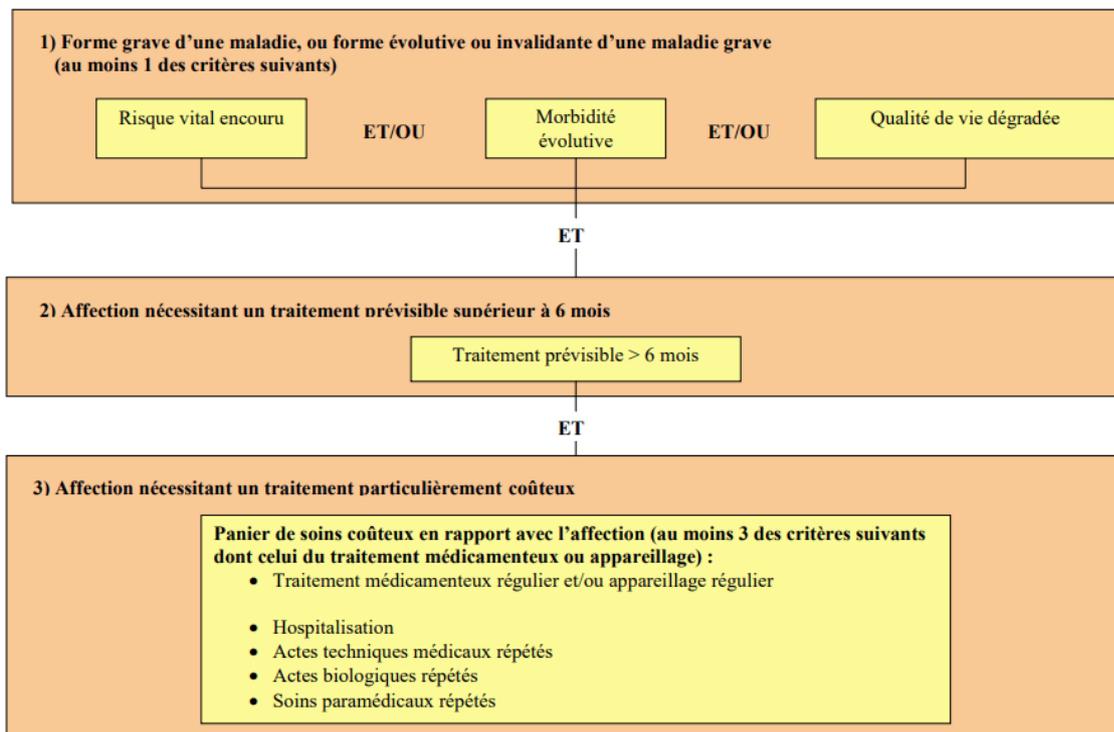


Figure 31 : Les critères d'obtention de l'ALD 31. (4)

Cette ALD semble cependant difficile à obtenir avec en particulier une discrimination géographique subie par les femmes qui vont pousser certaines à passer d'un département à l'autre pour se faire accorder l'ALD. En effet, l'accord de l'ALD se fait par la caisse d'assurance maladie du département où la patiente vit. Il pourrait donc y avoir des disparités entre les départements.

Les restes à charge des patientes atteintes d'endométriose restent élevés malgré l'ALD en particulier avec les dépassements d'honoraires des spécialistes, les thérapies douces et paramédicales qui ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie. (172)

### III. Une orientation vers des professionnels de santé adaptés

#### A. Le pharmacien un acteur de première ligne

Le métier de pharmacien d'officine ne cesse d'évoluer dans le temps. Aujourd'hui il n'est plus seulement celui qui délivre des médicaments mais un acteur de premier plan du système de soins et de l'accessibilité aux premiers soins pour tous. Il est également acteur dans les domaines de la prévention, du suivi, et dans la prise en charge de certaines pathologies, en plus de son rôle de conseil habituel. Les nouvelles missions qui leur sont accordées permettent une réorganisation du système de santé pour renforcer la sécurité de la prise en charge des patients. Le développement de ces activités préventives et médicales met de plus en plus en avant les qualités de professionnel de santé du pharmacien d'officine. (173)

Les pharmaciens d'officine jouent un rôle essentiel en tant qu'acteurs de première ligne dans la prévention et le diagnostic précoce des pathologies. Leur accessibilité, sans rendez-vous préalable, permet aux patients de bénéficier rapidement de conseils de santé et de dépistages de

base. Les pharmaciens sont formés pour identifier les signes avant-coureurs de diverses maladies, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, et les infections sexuellement transmissibles, grâce à des tests simples et rapides disponibles en officine. En outre, ils participent activement aux campagnes de vaccination et de sensibilisation à la santé publique, contribuant ainsi à la prévention des maladies infectieuses et chroniques. Par leur proximité et leur expertise, les pharmaciens sont en mesure de repérer les anomalies de santé à un stade précoce et d'orienter les patients vers des professionnels de santé spécialisés pour une prise en charge appropriée. Cette position stratégique fait des pharmaciens des acteurs incontournables dans la lutte contre les maladies et dans l'amélioration globale de la santé publique.

Leur accessibilité, sans rendez-vous préalable, permet aux patients de bénéficier rapidement de conseils de santé et de dépistages de base. En particulier, les pharmaciens sont bien placés pour identifier les symptômes suggestifs de l'endométriose, tels que les douleurs pelviennes chroniques, les dysménorrhées sévères et les troubles menstruels. Lors des consultations et des entretiens pharmaceutiques, ils peuvent poser des questions ciblées sur les symptômes gynécologiques et les antécédents médicaux, sensibilisant ainsi les patientes à l'importance d'un diagnostic précoce. De plus, les pharmaciens peuvent éduquer les patientes sur l'endométriose et ses manifestations, les incitant à consulter un gynécologue pour une évaluation plus approfondie. Par leur rôle de conseiller en santé, les pharmaciens peuvent également se coordonner avec d'autres professionnels de santé pour assurer un suivi continu et personnalisé. Cette capacité à détecter précocement des signes d'endométriose et à orienter les patientes vers des soins spécialisés fait des pharmaciens d'officine des acteurs indispensables dans la lutte contre cette maladie invalidante. (174) (175)

## B. Le parcours *Fast-Track* - hôpital de Rangueil

Si le pharmacien voit des signes évocateurs d'une endométriose il peut orienter son patient vers des professionnels de santé adaptés : gynécologue, chirurgien spécialisé dans l'endométriose, gastroentérologue, endocrinologue, spécialiste de la douleur, radiologue, urologue, kinésithérapeute, psychologue, diététicien ou nutritionniste, acupuncteur ou praticien de médecine alternative...

L'association EndoFrance a mis en ligne une plateforme qui permet de mettre en relation, les femmes atteintes d'endométrioses. Un questionnaire est à remplir où il faut indiquer ces symptômes, son traitement, un désir potentiel de grossesse ou non, son historique, *etc.* Une responsable régionale répond par mail aux interrogations et rassurent ces femmes. C'est avant tout une plateforme d'écoute qui évite l'isolement et propose des solutions.

Le parcours Fast-Track à Rangueil est un programme innovant conçu pour améliorer la prise en charge des femmes atteintes d'endométriose. Ce programme est mis en place par l'Hôpital Rangueil à Toulouse.

Les Objectifs du programme sont de :

- réduire le délai de diagnostic
- améliorer la prise en charge multidisciplinaire : Il rassemble des spécialistes de différentes disciplines (gynécologues, chirurgiens, radiologues, spécialistes de la douleur, etc.) pour offrir une approche globale et coordonnée.
- offrir un suivi personnalisé : Chaque patiente bénéficie d'un plan de soin adapté à ses besoins spécifiques, incluant des consultations régulières et des traitements personnalisés.

Le parcours se fait en plusieurs étapes :

- consultation initiale : Une première consultation avec un gynécologue spécialisé en endométriose pour évaluer les symptômes et les antécédents médicaux.
- examens diagnostiques : Des examens complémentaires (échographie, IRM, *etc.*) sont réalisés rapidement pour confirmer le diagnostic et évaluer l'étendue de la maladie.
- réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) : Les cas complexes sont discutés en équipe pluridisciplinaire pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique.
- plan de traitement : En fonction des résultats, un plan de traitement est élaboré, incluant des options médicales (médicaments, hormones) et/ou chirurgicales (interventions minimales invasives).
- suivi et soutien : Les patientes sont suivies régulièrement pour ajuster les traitements et gérer les éventuels effets secondaires. Un soutien psychologique et des conseils sur la gestion de la douleur peuvent également être proposés.

Le parcours Fast-Track à Ranguel représente une avancée significative dans la prise en charge de l'endométriose. En offrant un diagnostic rapide et précis, une prise en charge multidisciplinaire et un suivi personnalisé, il répond aux besoins spécifiques des femmes atteintes de cette maladie complexe. Les patientes bénéficient ainsi d'un meilleur accès aux soins, d'un traitement plus adapté avec des conseils associés et d'un soutien continu, améliorant ainsi leur qualité de vie.

# CONCLUSION

L'endométriose est une maladie chronique complexe qui affecte un nombre considérable de femmes à travers le monde, entraînant des répercussions significatives sur leur qualité de vie. À travers cette thèse, nous avons exploré divers aspects de cette affection, de ses facteurs environnementaux aux traitements actuels et alternatifs, en mettant en avant le rôle crucial du pharmacien.

Nous avons d'abord contextualisé l'endométriose en décrivant ses manifestations cliniques, son diagnostic souvent tardif, et son impact sur la vie des patientes. Une meilleure compréhension de cette maladie permet de souligner la nécessité d'une sensibilisation accrue et d'un diagnostic précoce.

L'analyse des facteurs environnementaux a révélé leur rôle potentiel dans l'augmentation des cas d'endométriose. Les PE, notamment, sont des éléments clés qui nécessitent une vigilance accrue et des mesures de prévention.

Nous avons examiné les options de traitement disponibles, allant des thérapies hormonales aux interventions chirurgicales qui ont bon nombre d'effets indésirables et leurs limites. Les alternatives naturelles telles que la phytothérapie et les modifications du mode de vie semblent être une bonne alternative mais sont encore trop méconnues. L'importance d'une approche personnalisée dans la gestion de l'endométriose a été mise en avant. Le questionnaire que j'ai pu réaliser auprès d'un échantillon de femmes endométriosiques permet donc d'avoir le ressenti de ces femmes sur leur traitement, leurs effets secondaires, leur accompagnement, l'évolution de la pathologie, *etc.*

Le rôle du pharmacien s'étend au-delà de la simple délivrance de médicaments. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien est bien placé pour contribuer au diagnostic précoce, à l'éducation thérapeutique des patientes, et à la gestion des traitements. La formation continue et l'engagement dans des campagnes de sensibilisation sont essentiels pour maximiser cet impact.

Pour aller de l'avant, il est crucial de renforcer les collaborations interdisciplinaires entre les professionnels de santé, de promouvoir la recherche sur les causes et les traitements de l'endométriose, et de sensibiliser davantage le public. Les pharmaciens doivent être intégrés dans les parcours de soins des patientes atteintes d'endométriose, avec un rôle clairement défini dans le dépistage et l'accompagnement thérapeutique.

En conclusion, le pharmacien joue un rôle fondamental dans l'accompagnement des femmes atteintes d'endométriose. Par leur position stratégique et leurs compétences, les pharmaciens peuvent contribuer significativement à améliorer la qualité de vie des patientes, à promouvoir un diagnostic précoce, et à optimiser la gestion des traitements. Il est impératif de reconnaître et de valoriser ce rôle pour répondre de manière plus efficace aux défis posés par cette maladie complexe.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Témoignage de Mme Solaire, diagnostiquée de l'endométriose, le 12/09/23.

« Bonjour Mme Solaire, pourriez-vous vous présenter ? Quel est votre parcours ?

*Bonjour, j'ai 55 ans et je suis diagnostiquée de l'endométriose depuis 1998 suites à des douleurs de règles importantes. Après avoir été prise en charge à la légère par un gynécologue, je suis opérée une première fois en 1999. J'avais de l'endométriose partout, même sur une partie du péritoine qu'il a fallu brûler. On a aussi dû me décoller une partie de l'intestin. J'étais au bord de la septicémie.*

*Après un petit temps calme durant lequel nous avons emménager à Clermont-Ferrand, les douleurs reprennent de plus belles. Je suis donc suivie par le Professeur Pouly Jean Luc, chirurgien spécialiste dans l'endométriose qui est pour moi une personne incroyable. Il m'a accompagné dans ces années de souffrance physiques (douleurs ++) mais aussi psychiques dont celle de ne pas pouvoir avoir d'enfant. Une deuxième opération s'impose fin 1999. Suite à ça mon traitement est stoppé pendant 3 mois ou j'ai une chance incroyable de tomber enceinte à ce moment-là. J'ai dû être surveillée de près pendant ma grossesse. J'accouche donc en septembre 2000 de mon unique enfant. La naissance se passe par césarienne car ma fille fait un arrêt cardiaque.*

*Seulement 3 mois après la naissance les douleurs reprennent de plus en plus forte. Une opération est programmée seulement 6 mois après la naissance de ma fille. Il y avait de nouveau du tissu inflammatoire partout sur le péritoine. Au total j'aurai subi 7 opérations. Pour mes 37 ans le Professeur Pouly propose une hystérectomie car les douleurs au niveau de l'utérus sont violentes et handicapantes dans ma vie de tous les jours. Mais pour arriver à faire une hystérectomie il faut que ce soit acceptée par toute une commission. Un long parcours du combattant se met en place avec l'aide du Professeur qui reste toujours à mes côtés. Beaucoup de femmes en ont peur car elles ont peur de ne plus être une femme si on leur fait cette opération. Pourtant elle était ma seule issue de secours.*

*Mon utérus était entortillé comme un torchon mouillé selon les mots du Professeur, suite à cette opération.*

*Vous imaginez bien qu'après toutes ces années de souffrance on a le corps détruit et psychologiquement aussi. Notre vie sexuelle et donc notre couple ont été lourdement impactés mais pourtant mon mari a toujours été présent. Selon le Professeur seulement 1 couple sur 5 résiste face à cette maladie. Je me sens profondément abimée par cette maladie.*

*Suite à l'hystérectomie les douleurs disparaissent mais j'ai dû subir des infiltrations au fond du vagin. Ce fut très douloureux là aussi...*

*Le professeur m'avez demandé une fois de venir à l'hôpital au moment de mes règles pour que je comprenne ou se situer toutes ces adhérences. J'ai assimilé ça comme à des élastiques qui se colle partout.*

*Aujourd'hui, ma fille a 23 ans et elle est aussi atteinte de l'endométriose... Elle est sous pilule en continue ça l'a aidé pendant 5 ans mais là l'endométriose prend encore du terrain surtout au niveau des intestins. Je pense qu'il faut un meilleur accompagnement sur l'hystérectomie surtout pour des femmes qui ne veulent plus d'enfants et qui souffrent terriblement de cette maladie. Je sens ma fille désemparée ces derniers temps car l'accompagnement et surtout le suivi est de plus en plus compliqué à l'hôpital. Les médecins changent à chaque fois et il faut donc tout réexpliquer et recommencer à zéro le parcours, cela peut être vraiment décourageant.*

Ma fille a changé 5 à 6 fois de pilules car il y avait toujours l'apparition d'effets indésirables de la pilule. De plus avec ses problèmes au niveau du cœur elle ne peut être que sous œstrogènes. Certaines pilules ne sont pas remboursées. Je souhaiterais qu'on lui propose d'autres alternatives sans autant d'effets indésirables et qui viendrait réellement éradiquer la maladie et pas seulement la mettre en pause.

Tout ce que je viens de vous raconter cela est délicat et très intime mais je le fais pour que cela aide à faire réaliser ce qu'est réellement l'endométriose.

Merci pour ce beau travail de thèse où nous avons hâte, avec ma fille, d'en lire les fruits. »

## Annexe 2 : Liste des pilules oestroprogestatives : tableaux récapitulatifs.

### Progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération :

Nc : non communiqué ou études non spécifiques

Nom comm.	Séquence	Progestatif	Dos. EE en µgrs/cp	Dos. prog.en µgr/cp	Nbre de cp	Indice de Pearl	Prix en € pour 3 mois	
Minidril, Ludeal, Qiade150/30, EE/levonorgest30	Monophasique	Lévonorgestrel	30	150	21	0,1	3,76	R
Seasonique 150/30 4 périodes de règles/an	Monophasique continue	Lévonorgestrel	30 10	150 0	84 roses +7blancs	0,76	27,90	NR
Adépal	Biphasique	Lévonorgestrel	30 40	150 200	7 blancs 14 rose orangés	Nc/0	3,76	R
Trinordiol, Daily Ge	Triphasique	Lévonorgestrel	30 40 30	50 75 125	6 briques 5 blancs 10 jaunes =21	0,18	3,76	R
Leelo, Lovavulo, Lolistrel, Asterluna, EE/levonorgest20	Monophasique	Lévonorgestrel	20	100	21	0,69	3,76	R
Optidril	Monophasique continue	Lévonorgestrel	30	150	28cps : 21 actifs+ 7rouges (placebo)	0,1	3,76	R
Optilova, Lolistrel cont. EE/Levonorg20continu Leelo continuGe, Asterluna continu	Monophasique continue	Lévonorgestrel	20	100	28cps : 21 actifs+ 7 (placebo)	0,69	3,76	R

### Progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération :

Nom comm.	Séquence	Progestatif	Dos. EE en µgrs/cp	Dos. prog.en µgr/cp	Nbre de cp	Indice de Pearl	Prix en € pour 3 mois	
Mercilon, Desogestrel 20, Desobel 20	Monophasique	Désogestrel	20	150	21	0,05	29,90 Ge14,90	NR
Varnoline, Desogestrel30 Desobel30	Monophasique	Désogestrel	30	150	21	0 ?	31,90 Ge15,90	NR
Varnoline continue	Monophasique	Désogestrel	30	150	21+7 placebo,cps vert =28	0 ?	28,99	NR
Harmonet/Carlin20 GestodèneEE20	Monophasique	Gestodène	20	75	21	0,07	31,99 Ge14,90	NR
Minesse/Melodia/GestodèneEE15	Monophasique	Gestodène	15	60	28 dont 4 placebo	0,24	29,99 Ge14,90	NR
Mínulet, GestodèneEE 30/Carlin 30	Monophasique	Gestodène	30	75	21	0,06	28,49 19,99	NR
Perléane	Triphasique	Gestodène	30 40 30	50 70 100	6 beiges 5 bruns 10 blancs =21	0,10	17,90	NR
Triafemi Trinara	Triphasique	Norgestimate	35	180 215 250	7 blancs 7 bleu ciel 7 bleu foncé =21	<0,77	29,99	NR
Femi, Naravela	Monophasique	Norgestimate	35	250	21	0,43	34,24	NR
Optikinzy 250/35 (Continue)	Monophasique continue	Norgestimate	35	250	28 : 21 bleu+7 vert clair	0,43	31	NR

### Progestatifs Autres ou 4<sup>ème</sup> génération

Nom comm.	Séquence	Progestatif	Dos. EE en µgrs/cp	Dos. prog.en µgr/cp	Nbre de cp	Indice de Pearl	Prix en € pour 3 mois
Jasmine, Convuline, Drospirénone30, Drospibel 0,03	Monophasique	Drospirénone	30	3000	21	nc	37,50 à 14,90 NR
Jasminelle, Drospirénone20, Belanette Drospibel 0,02, Phizoe0,02	Monophasique	Drospirénone	20	3000	21	nc	36,95 à 14,90 NR
JasminelleContinue DrospirénoneEE20continu	Monophasique	Drospirénone	20	3000	21 actifs+7=28cps	nc	39,90 à 14,90 NR
Yaz, Espizene continu	Monophasique	Drospirénone	20	3000	24 actifs+4	0.41	36,90 NR
Belara	Monophasique	Chlormadinone	30	2 000	21	0.29	34,90 NR
Belaracontinu	Monophasique	Chlormadinone	30	2 000	21 roses+7=28cps	0,29	39,90 NR
Misolfa, Oedien	Monophasique	Dienogest	30	2 000	21	0,7	33,90 NR

### Œstrogène naturel : Estradiol/Estetrol

Nom comm.	Séquence	Progestatif	Dos. Estradiol µgrs/cp	Dos. prog.en µgrs/cp	Nbre de cp	Indice de Pearl	Prix en € pour 3 mois
Qlaira	Quadriphasique	Estradiol +Diénogest	3000 2000 2000 1000 0	0 2000 3000 0 0	2 5 17 2 2 --> 28cps	0,78 à 1	39,90 NR
Zoely	Monophasique	Estradiol +Nomegestrol acétate	1500	2500	24cps 4 placebo → 28 cps		36,90 NR
Drovelis	Monophasique	Estetrol +Drospirénone	Estetrol (E4) : 14,2 mg	3000 (3mg)	24 cps roses 4 placebo blancs → 28 cps		NR

### Annexe 3 : Liste des dispositifs intra-utérins hormonaux.

Nom DIU	R	Description	Durée selon Labo
Mirena 52mg Remboursé (médicament) (Bayer) Indice de Pearl 0,09AF	97,35 €	Lévonorgestrel : 52 mg délivrance de 20mcg /24h Ø inserteur : 4,8mm Taille 32 mm x 32 mm	Durée de vie : 6 ans. DIU hormonal. Le plus efficace de tous les DIU : ASMR niveau 3 IP 0,2  IP Donasert 0,15-0,18 Durée 6 ans
Donasert 52mg Remboursé (Gedeon Richter)	68,26 €	Contient sulfate de baryum visible en RX. Fils marron	
Kyleena 19,5mg Remboursé (médicament) (Bayer) Indice de Pearl 0,09AF	94,73 €	Lévonorgestrel : 19,5 mg délivrance de 9 mcg /24h Ø inserteur : 3,8mm Taille : 28mmX30mmX1,55mm Anneau d'argent visible en echo. Fils bleu	
Jaydess 13,5mg. Remboursé (médicament) (Bayer) Indice de Pearl 0,4	94,73€	Lévonorgestrel : 13,5 mg .délivrance de 6mcg /24h Ø inserteur : 3,5mm Taille : 28mmX30mmX1,55mm Anneau d'argent visible en echo. Fils marron	Durée de vie : 3 ans. DIU hormonal. Adapté aux nullipares IP : 0,3

### Annexe 4 : Contraception progestative : méthode continue avec progestatifs à faible dose.

Nom comm.	Progestatif	Dos. EE en µgrs/cp	Dos. prog.en µgr/cp	Nbre de cp	Indice de Pearl	Prix en € pour 3 mois
Microval	Lévonorgestrel	0	30	28	1	2,94 R
Cerazette : NR Antigone 75, Clareal, Desogestrel75 Optimizette75, Lactinette75 : R	Désogestrel	0	75	28	0.52	33,90 NR 2,94 R
Slinda 4mg	Drospirénone	0	4000 (4mg)	28 donc 4 cps verts placebo	4	42,95 NR

## Annexe 5 : Les agonistes de la GnRH utilisables dans l'endométriose.

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Posologie dans l'endométriose
<b>Leuproréline</b>	Enantone LP® 3,75 mg microsphères/solution ; poudre pour usage parentéral (voie intramusculaire/sous-cutanée)	Une injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum Renouvelable exceptionnellement une fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution ( <i>add-back therapy</i> ) à partir du 3 <sup>e</sup> mois <sup>1</sup>
	Enantone LP® 11,25 mg microsphères/solution ; poudre pour usage parentéral (voie intramusculaire/sous-cutanée)	Une injection sous-cutanée ou intramusculaire tous les 3 mois Cure de 6 mois maximum Renouvelable exceptionnellement une fois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution ( <i>add-back therapy</i> ) à partir du 3 <sup>e</sup> mois <sup>1</sup>
<b>Nafaréline</b>	Synarel® 0,2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale	400 µg par jour en deux prises à raison d'une pulvérisation dans une narine le matin et une deuxième dans l'autre narine le soir Cure de 6 mois maximum, non renouvelable
<b>Triptoréline</b>	Decapeptyl LP® 3 mg poudre/solvant pour suspension injectable intramusculaire	Une injection intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum, non renouvelable
	Decapeptyl LP® 11,25 mg poudre/solvant pour suspension injectable intramusculaire	Une injection intramusculaire tous les 3 mois Cure de 6 mois maximum, non renouvelable
	Gonapeptyl LP® 3,75 mg poudre/solvant pour suspension injectable en seringue préremplie	Une injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines Cure de 6 mois maximum, non renouvelable

<sup>1</sup> Add-back therapy sous Enantone® : le schéma thérapeutique validé est une association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg (Progynova® comprimé) par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg (Surgestone® comprimé) par jour administrée par voie orale.

# ON N'EST PAS « TROP JEUNE » POUR AVOIR UNE ENDOMÉTRIOSE



Si pendant tes règles, la douleur t'empêche d'agir, d'aller au lycée, résiste à un simple antalgique, elle peut être le signe d'une endométriose.



- Douleurs fortes pendant les règles
- Douleurs pendant les rapports sexuels
- Douleurs urinaires, digestives

Pour être informée et orientée vers un médecin : [www.endofrance.org](http://www.endofrance.org)

EndoFrance : association agréée par le ministère des solidarités et de la santé



# ENDOMÉTRIOSE

1 FEMME\* SUR 10 EST DIAGNOSTIQUÉE

\* L'ÉPIFAÏTE MÔDÈLE 2018 24



"J'ai très mal au ventre quand j'ai mes règles..."

"Je ressens une fatigue chronique..."

"Depuis quelques temps, les rapports sexuels sont douloureux..."

"J'ai parfois des saignements avant mes règles..."

"Nous n'arrivons pas à faire de bébé..."

"Mes troubles digestifs et urinaires sont aggravés pendant les règles..."

Ces quelques signes peuvent être révélateurs d'une endométriose ou d'une adénomyose. Parlez-en à votre médecin !



**EndoFrance**

Association française de lutte contre l'endométriose

Soutenir • Informer • Agir

ENDOFRANCE EST UNE ASSOCIATION D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ AGRÉÉ PAR LE MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ.

[www.endofrance.org](http://www.endofrance.org)

SUIVEZ-NOUS



CONTRE L'ENDOMÉTRIOSE OU L'ADÉNOMYOSE VOUS N'ÊTES PAS SEULE, CONTACTEZ-NOUS



# BIBLIOGRAPHIE

1. *Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose.* **Catherine Allaire, Mohamed A. Bedaiwy, Paul J. Yong.** 19 juin 2023, Journal de l'association médicale canadienne , pp. 853-862.
2. **Hubert, Paillaud.** L'Influence d'un suivi ostéopathique sur la qualité de vie des patientes atteinte d'endométriose. *mémoire fin d'étude ostéopathie.* s.l. : décret du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé, et des Droits des Femmes, 2021/2022.
3. *Clinical practice. Endometriosis.* **Giudice, Linda C.** s.l. : The new england journal of medicine, 24 juin 2010, pp. 2389-2398.
4. **Endovie.** [https://endofrance.org/wp-content/uploads/2020/06/Endovie\\_Dossier\\_Presse\\_0620.pdf](https://endofrance.org/wp-content/uploads/2020/06/Endovie_Dossier_Presse_0620.pdf). *Enquête sur le parcours des femmes souffrant d'endométriose.* [Communiqué de presse]. 2020.
5. **CREPIN G., RUBOD C.** *L'endométriose pelvienne Maladie préoccupante des femmes jeunes.* s.l. : Académie Nationale de médecine, 2021.
6. *Récidive de la douleur après chirurgie pour endométriose profonde : pourquoi ? Que faire ?* **B. Borghese, P. Santulli, I. Streuli.** 2014, Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, Vol. 43, pp. 12-18.
7. **Simoens S, Dunselman G, Dirksen Cet al. .** *The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres.* s.l. : Hum Reprod, 2012. pp. 1292-1299.
8. **Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al.** *Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis.* s.l. : Hum Reprod Oxf Engl., 2002. pp. 555-559.
9. **Le Moal Joëlle, Gorla Sarah, Chesneau Julie, Fauconnier.** Epidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017. *Santé publique France.* 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/enquetes-etudes/epidemiologie-de-l-endometriose-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>.
10. **République Française.** Accès aux soins de premier recours : les inégalités territoriales s'aggravent. *Vie Publique. fr.* mai 2024. <https://www.vie-publique.fr/en-bref/294142-acces-aux-soins-les-inegalites-territoriales-saggravent>.
11. *Peritoneal endometriosis due to premenstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity.* **Sampson. , Le juge.** 14, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1927, pp. 422-469.
12. *Pathogenesis, genetics and diagnosis of endometriosis.* **Emile Darai, Stéphane Ploteau, Marcos Ballester, Sofiane Bendifallah.,** s.l. : la presse médicale, 2017, Vol. 46, pp. 1156-1165.
13. *Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis.* **Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al.** Hum Reprod. 17, 2002, pp. 555-559.
14. *The International Endogene Study : une collection de familles pour la recherche génétique sur l'endométriose.* **S. Treloar , R. Hadfield , G. Montgomery et al.** 78, s.l. : Fertil Steril, 2002, pp. 679 - 685 .
15. *Advances in the genetics of endometriosis.* **EC Dun , RN Taylor , F. Wieser.** 2, s.l. : Gen Med , 2010, p. 75.
16. *Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies.* **Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al.** 137, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1980, pp. 327-331.

17. *Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26.* **SA Treloar , J. Wicks , DR Nyholt et al. .** 77, s.l. : Am J Hum Genet, 2005, pp. 365–376.
18. *Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm that vezatin is the locus with the strongest evidence for association with endometriosis.* **L. Pagliardini , D. Gentilini , AM Sanchez , M. Candiani , P. Vigano , AM Di Blasio .** 30, s.l. : Hum Reprod, 2015, pp. 987-993.
19. *The Genetics of Infertility : Current Status of the Field.* **M. Zorrilla , AN Yatsenko.** 4, s.l. : Genet Med Rep, 2013, pp. 1-33.
20. *Epigenetics of endometriosis.* **SW Guo.** 15, s.l. : Mol Hum Reprod, 2009, pp. 587-607.
21. *Epigenetics, interface between environment and genes : role in complex diseases.* **AJ Scheen , C. Junien.** 67, s.l. : Rév Med Liège, 2012, pp. 250-257.
22. *Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis.* **Y. Wu , G. Halverson , Z. Basir et al.** 193, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2005. 371-380.
23. *HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium.* **Taylor HS, Arici A, Olive D, et al.** 101, 1998, J Clin Invest, pp. 1379-1384.
24. *Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target.* **K. Nasu , Y. Kawano , Y. Tsukamoto et al. .** 37, s.l. : J Obstet Gynaecol Res, 2011, pp. 683-695.
25. *Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis.* **Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al.** 20061, Epigenetics. J DNA Methyl Soc, pp. 106-111.
26. *Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target.* **Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, et al.** 2011, J Obstet Gynaec Res, Vol. 37, pp. 683-695.
27. **Hirtz, Alex.** *Expression et fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes dans la gliomagenèse des astrocytomes et leur progression maligne.* Ecole Doctorale BioSE. 2022.
28. *A current view of the role of epigenetic changes in the etiopathogenesis of endometriosis.* **A. Kokcu.** 36, s.l. : J Obstet Gynaecol, 2016.
29. 2020. <https://auroreroose.com/comprendre-le-cycle-feminin-et-son-fonctionnement/>.
30. *Qu'elles sont les causes de l'endométriose ?* **Parinat.** 2020. <https://www.parinat.com/conseils-micronutrition/dossiers-bien-etre/endometriose/facteurs-responsables-endometriose/>.
31. *Endometriosis as an inflammatory disease ?* **Brichant G, Moïse A , Nisolle M.** 77, s.l. : Rev Med Liege, 2022, pp. 370-376.
32. *The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls.* **Yildiz, S. , et al.** 9, s.l. : Sci. Rep., 2019, p. 2204.
33. *Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice.* **Yuan, M. , et al.** 33, s.l. : Hum. Reproduction., 2018, pp. 607-616.
34. *Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys.* **Bailey, MT et Coe, CL.** 17, s.l. : Hum. Reproduction., 2002, pp. 1704-1708.
35. *Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis.* **Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E.** 92, s.l. : Fertil Steril., 2009, pp. 1825-1833.
36. *Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions.* **Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, et al.** s.l. : Hum Reprod Oxf Engl., 2010, pp. 884-889.

37. *Les différentes formes de l'endométriose.* **Endomind.** <https://www.endomind.org/les-formes-endometriose>.
38. *Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary : their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc).* **Sampson, JA.**
39. *Endometriosis and an increased risk of malignancies.* **Krasa, A. , et al.** 10, s.l. : J. Educ. Santé Sport, 2010, pp. 290-298.
40. *Suggested classification for endometriosis : relationship to infertility.* **Kistner, RW, Siegler, AM et Behrman.** 28, s.l. : Fertil. Steril, 1977. 1008-1010.
41. *Classification of endometriosis revisited.* **Brosens.** 341, s.l. : Lancet, 1993, p. 630.
42. *Endometriosis--still an enigmatic disease. What are the causes, how to diagnose it and how to treat successfully?* **Szamatowicz, M.** 24, s.l. : Gynecol. Endocrinol., 2008, pp. 535-536.
43. *ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis.* **Tuttles, F. et al.** 127, s.l. : Zent. Gynakol., 2005, pp. 275-281.
44. *Endometriosis.* **Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA.** 382, s.l. : N Engl J Med, 2020, pp. 1244-1246.
45. *Heritability of endometriosis.* **Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al.** 104, s.l. : Fertil Steril, 2015, pp. 947-952.
46. *Pathogenesis of endometriosis.* **Seli E, Berkkanoglu M, Arici A.** 30, s.l. : Obstet Gynecol Clin North Am, 2003, pp. 41-61.
47. *Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis.* **Bougie O, Yap MI, Sikora L, et al.** 126, s.l. : BJOG, 2019, pp. 1104-1115.
48. *Heritability of endometriosis.* **Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al.** 104, s.l. : Fertil Steril , 2015, pp. 947-952.
49. *Intrauterine exposures and risk of endometriosis.* **GM Buck Louis, ML Hediger , JB Pena.** Hum Reprod. 22, 2007, pp. 3232-3236.
50. *Association of endometriosis with body size and figure.* **ML Hediger, HJ Hartnett , directeur général Louis.** 84, s.l. : Fertil Steril, 2005, pp. 1366-1374.
51. *Organochlorine pesticides and endometriosis.* **Maureen A. Cooney, Germaine M. Buck Louis, Mary L. Hediger, Albert Vexler, Paul J. Kostyniak.** 3, 2010, Reprod Toxicol, Vol. 30, pp. 365-369.
52. *Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in the Environment: Occupational and Exposure Events, Effects on Human Health and Fertility.* **Montano L, Pironti C, Pinto G, Ricciardi M, Buono A.** 7, 2022, Toxics, Vol. 10, p. 365.
53. *Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis.* **Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, van Babel B,** 5, 2015, Hum Reprod , Vol. 30, pp. 1059-1068.
54. *Polymorphismes de la glutathion transférase et risque d'endométriose associés à l'exposition aux biphényles polychlorés en italien les femmes : une interaction gène-environnement.* **Vichi S, Medda E, Ingelido AM, Ferro A, Resta S, Porpora MG, Abballe A.,** 5, 2012, Fertil Steril, Vol. 97, pp. 1143-1151.
55. *Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with exposure to polychlorinated biphenyls in Italian women: a gene-environment interaction.* **Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, van Babel B, Galceran MT, Balasch J, Carmona F.** 5, 2015, Hum Reprod, Vol. 30, pp. 1059-1068.
56. *Associations between levels of internal exposure to persistent organic pollutants in adipose tissue and deep infiltrative endometriosis with or without concomitant ovarian*

- endometrioma*. **Ploteau S, Cano-Sancho G, Volteau C, Legrand A, Vénisseau A, Vacher V.** 2017, *Environ Int*, Vol. 108, pp. 193-203.
- 57.** *Analysis of brominated flame retardants in the aquatic environment.* **Jagić K, Dvorščak M, Klinčić D.** 4, 2021, *Arh Hig Rada Toksikol*, Vol. 72, pp. 254-267.
- 58.** *Trace elements and endometriosis : the ENDO study.* **Pollack AZ, Buck Louis et al., 2012 GM, Chen Z, Petterson CM, Sundaram R, Crooughan MS, Sum L, Hediger ML, Stanford JB.** 2013, *Reprod toxicol*, Vol. 42, pp. 41-48.
- 59.** *Polybrominated diphenyl ethers in environmental systems.* **Ohoro CR, Adeniji AO, Okoh AI, Okoh OO.** 1, 2021, *J Environ Health Sci Eng*, Vol. 19, pp. 1229-1247.
- 60.** *Vers une nouvelle base de données mondiale complète sur les substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS) : résumé de la mise à jour de la liste OCDE 2007 des substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS).* 2018. <http://www.oecd.org/officialdocuments/>.
- 61.** *Inhibition of 3<sub>β</sub>- and 17<sub>β</sub>-hydroxysteroid dehydrogenase activities in rat Leydig cells by perfluorooctane acid.* **Zhao B, Chuc Y, Hardyb D, Li XK, Ge RR.** s.l. : *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, Vol. 118, pp. 13-17.
- 62.** *Perfluoroalkyl substances and endometriosis among US women in NHANES 2003-2006.* **Campbell S, Raza M, Pollack AZ.** 2016, *Reprod Toxicol*, Vol. 65, pp. 230-235.
- 63.** *Perfluorochemicals and Endometriosis.* **Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Hediger ML.** 2012, *Épidémiologie* 23, pp. 799-805.
- 64.** *Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women.* **Wang B, Zhang R, Jin F, Lou H, Mao Y.** 2017, *Environ Int*, pp. 207-212.
- 65.** *Endocrine-disrupting chemicals : an Endocrine Society scientific statement.* **Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP.** 4, 2009, *Endocr Rev*, Vol. 30, pp. 293-342.
- 66.** *Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis.* **Mier-Cabrera M, Jimenez-Zamudio L, Garcia-Latorre E.** 118, 2010, pp. 6-16.
- 67.** *Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women.* **Zhang Y, Lu Y, Ma H, Xu Q, Wu X.** 2021.
- 68.** *Impact of heavy metals on the female reproductive system.* **Rzymyski P, Tomczyk K, Poniedziałek B.** 2, *Ann Agric Environ Med*, Vol. 22, pp. 259-264.
- 69.** *Decreased zinc and increased blood lead levels are associated with endometriosis in Asian women.* **Lai GL, Yeh CC, Yeh CY, Chen RY, Fu CL.** 2017, *Reprod Toxicol*, Vol. 74, pp. 77-84.
- 70.** *Trace elements and endometriosis : the ENDO study.* **Pollack AZ, Buck Louis et al., 2012 GM, Chen Z.** *Reprod Toxicol*, Vol. 42, pp. 41-48.
- 71.** *Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility.* **Tanrikut E, Karaer A, Celik O, Celik E, Otlu B, Yilmaz E, Ozgul O.** 2014, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 179, pp. 187-190.
- 72.** *Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State.* **Schecter, A., et al.** 2013, *Env Health Perspect*, Vol. 121, pp. 473-479.
- 73.** *Emission of phthalates and phthalate substitutes from vinyl flooring and crib mattress covers: the influence of temperature.* **Liang, Y. et Xu, Y.** 2014, *Environ. Sci. Technology.*, Vol. 48, pp. 14228-14237.
- 74.** *Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland.* **Adibi, JJ, et al.** 2003, *Environ. Health Perspect.*, pp. 1719-1722.
- 75.** *An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses* **Kimber, moi et Dearman, RJ.** 2010, *Toxicology*, Vol. 271, pp. 73-82.
- 76.** *Environ.* **Chen, C.-H., et al.** 2018, Vol. 162, pp. 261-270.
- 77.** *The effects of phtalates on the ovary.* **Hannon RP.** 2015, *Front Endocrinol.*, Vol. 6.

78. *Reproducibility of urinary phtalate metabolites in first morning urine samples.* **Hoppin JA et al.** 2002, Environ. Perspective de santé., Vol. 110, pp. 515-518.
79. *Association entre l'exposition aux phtalates et le polymorphisme de la glutathion S-transférase M1 dans l'adénomyose, le léiomyome et l'endométriose.* **Huang, PC, et al.** 2003, Hum. Reproduction., Vol. 18, pp. 1512-1515.
80. *Women diagnosed with endometriosis have elevated serum levels of di ethylhexyl phtalate.* **Nazir, S et al.** 2018, J. Hum. Reproduction. Sci., Vol. 11, pp. 131-136.
81. *Increased plasma levels of phtalate esters in women with advanced-stage endometriosis : a prospective case-control study.* **Kim, SH, et al.** 2021, Fertil. Steril., Vol. 12.
82. *Endometriosis : study of natural history, diagnosis and results.* **Louis Buck, managing director et al.** 2013, Fertil. Stéril., Vol. 100.
83. *Association of phtalate esters with endometriosis in Indian women.* **Reddy B et al.** 2006, BJOG, Vol. 113, pp. 515-520.
84. *Occurrence and human exposure to p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), and their hydrolysis products in indoor dust of the United States and three Asian countries from the east.* **Wang, L et al.** 2012, Environ. Sci. Technologie, Vol. 21.
85. *Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low-dose effects and non-monotonic dose responses.* **Vandenberg LN, et al.** 2012, **Endocr. Rev.**, Vol. 33, pp. 378-455.
86. *Bisphenol A : an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects.* **Rubin, BS.** 2011, J. Steroïd. Biochem. Mol. Biol., Vol. 127, pp. 27-34.
87. *A population-based case-control study of urinary bisphenol A concentrations and risk of endometriosis.* **Upson K et al.** 2014, Hum. Reproduction. , Vol. 29, pp. 2457-2464.
88. *Association of urinary levels of bisphenols A, F and S with the risk of endometriosis : preliminary results from the EndEA study.* **Peinado FM et al.** 2020, Int. J. Environ. Rés. Santé publique, Vol. 17.
89. *A case-control study of bisphenol A and endometrioma among a subgroup of Iranian women.* **Rashidi BH et al.** 7, 2017, J. Rés. Méd. Sci., Vol. 22.
90. *Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis : urinary and peritoneal fluid concentration levels.* **Simonelli A et al.** 2017, Int. Arch. Environ. Environ. Health. Vol. 90, pp. 49-61.
91. *Mesurement of levels of bisphenol A and bisphenol B in human blood serum of healthy women with endometriosis.* **Cobellis, L et al.** 2009, Biomed. Chromatogr., Vol. 23, pp. 1186-1190.
92. *Parabens and their effects on the endocrine system.* **Nowak, K., et al.** 2018, Mol. Cell. Endocrinol., Vol. 474, pp. 238-251.
93. *Review of recent studies on endocrine dependance, absorption, esterase, and human exposure, and discussion of potential risks to human health.* **Darbre PD and Harvey, PW** **Paraben esters.** 2008, J.Appl. Toxicol., Vol. 28, pp. 561-578.
94. *Use of cosmetic and personal care products, urinary levels of parabens and benzophenones and risk of endometriosis : results from the EndEA study.* **Peinado FM et al.** 2021, Environ. Rés., Vol. 196.
95. *Benzophenones.* **Heurung, AR, Raju, SI and Warshaw, EM.** 2014, Dermatites, Vol. 25, pp. 3-10.
96. *Maternal urinary benzophenones and infant size at birth : identification of critical exposure windows.* **Longue J et al.** 2019, Chemosphere., Vol. 219, pp. 655-661.
97. *A prospective study of dietary fat consumption and risk of endometriosis.* **Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D et al.** 25, 2010, Hum reprod., Vol. 6, pp. 1528-1535.

98. *Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study.* **Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL.** 105, 2011, *F. J Nutr.*, Vol. 3, pp. 459-467.
99. *The association of food consumption and nutrient intake with the risk of endometriosis among Iranian women : a case-control study.* **Samaneh Y, ShahidehJahanian S, Azadeh M, Anoshirvan K.** 17, 2017, *Int J Reprod BioMed.*, Vol. 9.
100. *The association of food consumption and nutrient intake with endometriosis risk in Iranian women : a case-control study.* **Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D et al.** 25, 2010, *Hum Reprod.*, Vol. 6, pp. 1528-35.
101. *Selected dietary and risk of endometriosis.* **Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V et al.** 19, 2004, *Hum Reprod*, Vol. 8, pp. 1755-9.
102. *A prospective cohort study of meat and fish consumption and risk of endometriosis.* **Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA.** 219, 2018, *Luis J Obstet Gynecol.*, Vol. 2, p. 178.
103. *Selected dietary intake and risk of endometriosis.* **Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M et al.** 2004, *Reprod Oxf Engl*, Vol. 19, pp. 1755-1759.
104. *Consumption of fruits and vegetables and risk of endometriosis.* **Harris HR, Eke AC, Chavarro JE. et coll.** 2018, *Reprod Oxf Engl*, Vol. 33, pp. 715-727.
105. *N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation : from molecular biology to the clinic.* **Calder PC.** 2003, Vol. 38, pp. 343-352.
106. *Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis.* **Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI.** 2009, *Brain J Neurol* , Vol. 132, pp. 1146-1160.
107. *Intake of dairy products, calcium, magnesium and vitamin D and endometriosis : a prospective cohort study.* **Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S et al.** 2013, *Am J Epidémiol*, Vol. 177, pp. 420-430.
108. *Endothelium-dependant relaxation in coronary arteries requires magnesium ions.* **Altura BT, Altura BM.** 1987, *Br. J Pharmacol*, Vol. 91, pp. 489-491.
109. *Nutritional intake, anthropometric data and correlations with systematic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis.* **Savaris AL, do Amaral VF.** 2011, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 158, pp. 314-318.
110. *Specific and growth-promoting binding activity of insulin in cultured endometrial cancer cells.* **Nagamani M, Stuart CA.** 1998, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 179, pp. 6-12.
111. *Sucrose, high-sugar foods, and risk of endometrial cancer - a population-based cohort study.* **Friberg E, Wallin A, Wolk A.** 2011, *Cancer Epidemiol Biomarks Prev.* Vol. 21, pp. 1831-1837.
112. *Effect of soy isoflavones on endometriosis : interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism.* **Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T. et al.** 2007, *Épidémiol Camb Mass* , Vol. 18, pp. 402-407.
113. *Estrogen, alcohol consumption, and breast cancer.* **SV, Fernández.** 2011, *Alcohol Clin Exp Res*, Vol. 35, pp. 389-391.
114. *A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis.* **Parazzini F, Cipriani S, Bravi F. et al.** 2013, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 209, p. 106.
115. *Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial.* **Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T. et al.** 2007, *Fertil Stérile* , Vol. 88, pp. 1541-1547.
116. *Prise en charge de l'endométriose : Guide de pratique clinique CNGOF/HAS – Version courte.* **P Collinet 1, X Fritel 2, C Revel-Delhom 3, M Ballester 4, PA Bolzé.** 7, 2018, *Journal de gynécologie, obstétrique et reproduction humaine.*, Vol. 47.

117. *Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal et perspectives thérapeutiques.* **Sophie Geoffron 1, Guillaume Legendre 2,3, Emile Daraï 1,4,5, Nathalie Chabbert-Buffet.** 12, 2017, La Presse médicale, Vol. 46.
118. *HAS, CNGOF. Prise en charge de l'endométriose. Méthode Recommandations pour la pratique clinique.* **Haute Autorité de Santé.** Décembre 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_recommandations.pdf).
119. *Sujet 18 : Contraception. Bases scientifiques, modalités pratiques.* **Résidanat,** Cours Commun de. 2020.
120. **Houssa, Fr.** *Contraception Hormonale : le point sur la question.* APPL : votre union ! 2013.
121. **ZAVA.** *Pilules progestatives ou microdosées.* <https://www.zavamed.com/fr/pilules-contraceptives-progestatives.html>.
122. *Traitement médical de l'endométriose.* **Faller, Emilie. 2021. Endo Alsace, les hopitaux universitaires de strasbourg.**
123. *Le point sur la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose en France.* **Hervé Fernandez, Aubert Agostini, Hortense Baffet, Nathalie Chabbert-Buffet f, Philippe Descamps, Jean-Philippe Estrade.** 9, 2023, Journal de gynécologie, obstétrique et reproduction humaine, Vol. 52.
124. *Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery : A systematic Review and Meta - Analysis.* **Y. Liu, H. Gong , J. Gou , X. Liu , Z. Li.** 2021, Front Med (Lausanne), Vol. 8.
125. *Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis : what's the best choice ?* **I. Piacenti, MF Viscardi , L. Masciullo , C. Sangiuliano , S. Scaramuzzino , MG Piccioni et al.** 37, 2021, Gynecol Endocrinol, Vol. 5.
126. **VIDAL.**
127. *Qu'elle prise en charge pour l'endométriose ?* **Florence Gallard, Francis Comby, Alexis Desmoulière.** 538, 2014, Actualités Pharmaceutiques, Vol. 53, pp. 20-26.
128. *Medicine, National Library of Acetate de chlormadinone.* **Pubchem.** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlormadinone-acetate>.
129. *Luteran (acétate de chlormadinone) et lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM.* [En ligne] **2020.** <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information>.
130. *Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis.* **Charles Chapron, Carlos Souza , Bruno Borghèse , Marie-Christine Lafay-Pillet , Pietro Santulli , Gérard Bijaoui.** 8, 2011, Hum Reproduct, Vol. 26, pp. 2028-35.
131. *Vous et vos contraceptifs oestroprogestatifs.* **ANSM.** [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201402/24618\\_ansm\\_contraceptifs\\_18\\_12\\_2013\\_version\\_college.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201402/24618_ansm_contraceptifs_18_12_2013_version_college.pdf).
132. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis.* **Julie Brun, Tineke J Crawford, Claire Allen, Sally Hopewell, Andrew Prentice.** 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews.
133. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea.* **Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M.** s.l. :Cochrane Database Syst Rev., 2015, Vol. 7.

134. *Pharmacologie des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et des Corticoïdes*. **Barau, Caroline**. UE2.11.S1 : Pharmacologie et thérapeutiques. s.l. : UFR de Médecine de Créteil.
135. *Endométriose minime à légère : résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ?*. *RPC endométriose CNGOF-HAS*. **S. Ploteau, B. Merlot, H. Roman, M. Canis, P. Collinet, X. Fritel**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
136. *Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récurrence des techniques chirurgicales et de ses alternatives*. **C. Rubod, E. Jean dit Gautier, C. Yazbek**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
137. *Localisations urinaires de l'endométriose. Résultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale*. **PA Bolze, P. Paparel, F. Golfier**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
138. *Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive*. **M. Ballester, H. Roman**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
139. *Moyen de prévention des complications anastomotiques digestives dans la chirurgie de l'endométriose profonde*. **J. Loriau, E. Petit, A. Mephon, B. Anglieviel, E. Sauvanet**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
140. *Intérêt de l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale dans le traitement chirurgical de l'endométriose*. **J. Niro, P. Panel**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
141. *Endométriose extra-génitale : atteinte pariétales, thoraciques, diaphragmatiques et nerveuses*. **B. Merlot, S. Ploteau, A. Abergel, C. Rubod, C. Hocke, M. Canis, et al**. 2018, Gynecol Obstet Fertil Senol.
142. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 201*. **Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators**. 2015, Lancet.
143. *Prevalence and use of complementary health approaches among women with chronic pelvic pain in a prospective cohort study*. **MT Chao, PD Abercrombie, S. Nakagawa, SE Gregorich, LA Learman, M. Kuppermann**. 16, 2015, Pain Med Malden Mass, Vol. 2.
144. *The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study*. **C. Fisher, J. Adams, L. Hickman, D. Sibbritt**. 2016, BMC Complement Altern Med, Vol. 16.
145. *Céline Hovette, Naturopathe. Solutions naturelles pour soulager l'endométriose*. ladrome laboratoire. 2024. <https://ladrome.bio/blogs/le-blog/soulager-endometriose-naturellement>.
146. <https://www.lero.fr/traitement-endometriose/>.
147. *Dietary supplements for dysmenorrhoea*. **P. Pattanittum, N. Kunyanone, J. Brown, US Sangkomkarnhang, J. Barnes, V. Seyfoddin et al**. 2016, Cochrane Database Syst Rev.
148. *Chinese herbal medicine for endometriosis*. **A. Flower, JP Liu, G. Lewith, P. Little, Q. Li**. 2012, Cochrane Database Syst Rev.
149. *Oxidative stress and endometriosis*. **LW Jackson, EF Schisterman, R. Dey-Rao, R. Browne, D. Armstrong**. 7, 2005, Hum Reprod, Vol. 20, pp. 2014-2020.
150. *Oxidative stress and peritoneal endometriosis*. **A. Van Langendonck, F. Casanas-Roux, J. Donnez**. 5, 2002, Fertil Steril, Vol. 77, pp. 861 - 870.
151. *Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans*. **N. Santanam, N. Kavtaradze, A. Murphy, C. Dominguez, S. Parthasarathy**. 3, 2013, Transl Res, Vol. 161, pp. 189 - 195.
152. *Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized*

- comparative trial.* **F. Sesti, A. Pietropolli , T. Capozzolo , P. Broccoli , S. Pierangeli , MR Bollea et al.** 6, 2007, *Fertil Steril*, Vol. 88, p. 1541 à 1547.
- 153.** *Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis : a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **A. Schwertner, CC Conceição Dos Santos , GD Costa , A. Deitos , A. de Souza , ICC de Souza , et al.** 6, 2013, *Pain*, Vol. 154, pp. 874 - 881.
- 154.** *TRPV1 expression on peritoneal endometriosis foci is associated with chronic pelvic pain.* **Rocha, M. G., Silva, J. C. R. E., Ribeiro da Silva.** 6, *Reproductive Sciences*, Vol. 18, pp. 511-515.
- 155.** *The molecular connections between the cannabinoid system and endometriosis.* **Sanchez AM, Vigano P, Mugione A, Panina-Bordignon P.** 12, 2012, *Mol Hum Reprod*, Vol. 18, pp. 563-571.
- 156.** *Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis".* **Yang Xu, Wenli Zhao, Te Li, Ye Zhao, Huaïen Bu, Shilin Song, Qinhong Zhang.** 10, 2017, *PLoS One*, Vol. 12.
- 157.** *Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial.* **T.A.A. Mira, P.C. Giraldo, D.A. Yela, C.L. Benetti-Pinto.** 2015, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 194, pp. 1-6.
- 158.** *The effect of hypnosis on dysmenorrhea.* **M. Shah, A. Monga, S. Patel, M. Shah, H. Bakshi.** 2, 2014, *Int J Clin Exp Hypn*, Vol. 62, pp. 164-178.
- 159.** *Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy.* **L. Zhao, H. Wu, X. Zhou, Q. Wang, W. Zhu, J. Chen.** 2, 2012, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 162, p. 2012.
- 160.** *Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486).* **LM Kettel, AA Murphy , AJ Morales et al.** 1996, *Fertil Steril*, Vol. 65, pp. 23-28.
- 161.** *Woolley JM, De Paoli AM, Gray ME, Martha PM. Réductions de la qualité de vie liée à la santé chez les femmes atteintes d'endométriose. Septième Congrès mondial biennal sur l'endométriose.* 2000.
- 162.** *Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors.* **SE Bulun, KM Zeitoun , K Takayama , H Sasano.** 2000, *Mise à jour sur la reproduction humaine*, Vol. 6, pp. 413-418.
- 163.** *Recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study.* **TM D'Hooghe, S Cuneo , N Nugent et al.** 2001, *Fertilité et stérilité*, Vol. 76, p. S1.
- 164.** *Les inhibiteurs de l'angiogenèse suppriment l'endométriose dans un modèle murin.* **Z Levine, JA Efstathiou , DA Sampson et al.** 2002, *Journal de la Société d'Investigation Gynécologique*, Vol. 9, p. 264.
- 165.** *Suppression of the development of experimentally induced uterine adenomyosis by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, in mice.* **T Mori, S Yamasaki , F Masui et al.** 2001, *Exp Biol Med*, Vol. 226, pp. 429-433.
- 166.** *Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial.* **J Balasch, M Creus , F Fabrègues , et al.** 1997, *Hum Reprod*, Vol. 12, pp. 2046 - 2050.
- 167.** *Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor alpha and beta.* **M Pavao, AM Traish.** 2001, *Stéroïdes*, Vol. 66, pp. 1-16.
- 168.** *Endometriosis and fertility preservation: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines.* **C Decanter, E M d'Argent, J Boujenah, C Poncelet, C Chauffour, P Collinet, P Santulli.** 3, 2018, *Gynecol Obstet Fertil Senol* , Vol. 46, pp. 368-372.

169. *Infertilité et Endométriose*. **Dr Emmanuelle Mathieu**. Groupe de travail du réseau de soin Endométriose AP-HP IdF. Paris : s.n., 2021.
170. *Endométriose : sensibiliser le monde du travail*. **Alice, Romerio**. *Le CNAM-CEET*. 2022. <https://ceet.cnam.fr/le-ceet/evenements-actualites-du-ceet/endometriose-sensibiliser-le-monde-du-travail-1320167.kjsp>.
171. *Livre Blanc : endométriose & emploi*. **France, Endo**. <https://endofrance.org/wp-content/uploads/2022/09/livre-balnc-2022.pdf>.
172. *Proposition de résolution visant à reconnaître l'endométriose comme une affection longue durée*. **Clémentine AUTAIN, Mathilde PANOT, Jean-Luc MÉLENCHON, Ugo BERNALICIS, Éric COQUEREL, Alexis CORBIÈRE, Caroline FIAT, Adrien QUATENNENS, Bastien LACHAUD, Michel LARIVE, Danièle OBONO...** *Assemblée Nationale*. 2021. <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/opendata/PNREANR5L15B4766.html>.
173. *Les missions du pharmacien*. **Assurance Maladie / Ameli**. 2022. <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien>.
174. *Démographie des pharmaciens*. **Ordre National des Pharmaciens**. 2022. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-2022-principales-tendances>.
175. *Accès aux pharmaciens dans les communes rurales*. **Maryse CARRÈRE, Guylène PANTEL**. **Sénat**. 2024. <https://www.senat.fr/leg/exposes-des-motifs/ppl23-355-expose.html>.
176. *Les missions du pharmacien d'officine*. **Ameli, Assurance Maladie**. 2022. <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien>.
177. *Les nouvelles missions du pharmacien d'officine : état des lieux, perspectives, regards croisés entre professionnels de santé*. **Pierre-Antoine Messin**. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2020.
178. *Qu'est ce que l'endométriose ?* **DGOS Direction Générale de l'offre de soins. Ministère de la Santé et de la Prévention**. 2019. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose>.
179. *The familial risk of endometriosis*. **Moen MH, Magnus P**. 1993 et 72:560–4. 72, s.l. : Acta Obstet Gynecol Scand, 1993, pp. 560-564.
180. *Endometriosis of the round ligament of the uterus*. **Crispi, CP, de Souza, Californie et Oliveira, MA**. 19, s.l. : J Minim Invasive Gynecol, 2012, pp. 46-51.
181. *Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis*. **Hudelist, G., et al**. 37, s.l. : Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, pp. 480-487.
182. *Endometriosis and infertility : a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women*. **JH Strathy, CA Molgaard, CB Coulam, LJ Melton III**. The American Fertility Society. 1982, pp. 667-672.
183. *Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps*. **Yılmaz BK, Evliyaoğlu Ö, Yorgancı A, Özyer Ş, Üstün YE**. 4, 2020, J Obstet Gynaecol, Vol. 40, pp. 541-545.
184. *Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk*. **Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA**. 222, 2020, Am J Obstet Gynecol., Vol. 3.
185. *Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis : a prospective cohort study*. **Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA**. 177, 2013, Am J Epidemiol., Vol. 5, pp. 420-430.
186. *Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis*. **Harris H, Eke A, Chavarro J, Missmer S**. 33, 2018, Hum reprod, Vol. 4, pp. 715-727.
187. *Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder*. **VS Baranov**. 185, 2015, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.

**188. Wikipedia l'Encyclopédie** (site web).  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil\\_principal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal)

## **Résumé :**

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique touchant environ 10 % des femmes en âge de procréer, se caractérisant par la présence de tissus similaires à l'endomètre en dehors de l'utérus. Cette pathologie complexe présente divers types, notamment l'endométriose superficielle, les endométriomes ovariens et l'endométriose pelvienne profonde. Les symptômes, souvent invalidants, suivent la règle des "5D" : dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie, dysurie et douleurs chroniques.

L'épidémiologie de l'endométriose révèle un diagnostic souvent tardif, avec un délai moyen de 7 ans, entraînant des conséquences graves comme l'infertilité et un impact significatif sur la qualité de vie et la productivité des femmes. Les facteurs de risque incluent des antécédents familiaux, des menstruations précoces, et des cycles menstruels anormaux. Une attention particulière est accordée à l'influence des perturbateurs endocriniens (PE) sur le développement et la sévérité de l'endométriose. Ces substances exogènes, présentes dans l'environnement, affectent le système hormonal et peuvent exacerber la maladie. Les principaux PE identifiés incluent les pesticides, les dioxines et certains plastiques.

Les traitements actuels, principalement hormonaux, visent à soulager la douleur et à ralentir l'évolution de la maladie, mais aucun traitement définitif n'existe. Les approches non conventionnelles, telles que l'aromathérapie et la phytothérapie, commencent à gagner en reconnaissance, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour évaluer leur efficacité.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans l'accompagnement des femmes atteintes d'endométriose. En tant que professionnel de santé de proximité, il peut identifier les symptômes, conseiller des traitements antalgiques et orienter les patientes vers des soins adaptés. Son rôle dans la coordination des soins et le soutien psychologique est essentiel, surtout face aux limitations des traitements actuels et à l'impact significatif de la maladie sur la vie quotidienne des patientes.

---

**MOTS-CLES :** Endométriose ; Pharmacien ; Perturbateurs endocriniens ; Oestroprogestatifs ; Acétate de chlormadinone ; Dysménorrhée ; Dyschésie ; Dyspareunie ; Douleurs chroniques ; Règles ; Effets indésirables ; Chirurgie ; Aromathérapie ; Phytothérapie ; Thérapeutiques alternatives ; Questionnaire ; Suivi ; Analyses ; Histogramme ; Boite à moustache ; Infertilité ; Vie professionnelle ; Orientation ; Fast-Track ; Diagnostic ; Accompagnement.

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des sciences pharmaceutiques Université Toulouse III 35  
chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

**Directeur de thèse : Dr Augustin LE NAOUR**