

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 07 Mai 2026
Par Mme THOILLIEZ Anaïs**

**Endométriose : parcours de soins, rôle du pharmacien d'officine et
élaboration d'un atelier destiné aux patientes souffrant de cette pathologie**

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Julie DEMARET, Pharmacien, Maître de conférences des Universités en Immunologie - Praticien Hospitalier - Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Héroïse HENRY, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Assesseur : Madame le Docteur Annie STANDAERT, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités - Département de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur Rachel BOULANGER, Pharmacienne adjointe à la pharmacie de l'Hôtel de Ville de Tourcoing

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-
FABRE	

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85



M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87



Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85



M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85



Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87



M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86



Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	



Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale



M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Julie DEMARET, je vous remercie d'avoir présidé ce jury de thèse, c'est un véritable honneur. Vos enseignements ont été une source d'inspiration et j'ai toujours pris un grand plaisir à suivre vos cours.

A Madame le Docteur Héloïse HENRY, merci pour l'encadrement de cette thèse. Votre présence, votre écoute, votre réactivité ainsi que vos précieux conseils ont été essentiels. Votre implication et votre exigence ont permis d'aboutir à un travail rigoureux, à la hauteur de mes attentes.

A Madame le Docteur Annie STANDAERT, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous m'avez accompagnée depuis le début de mon cursus, dans mes doutes et mes choix, notamment lors de mon passage de l'internat à l'officine. Votre soutien constant et votre capacité à toujours trouver des solutions m'ont permis d'aller au bout de mes projets.

A Rachel aliás Rachou, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ton accompagnement a une dimension particulière, car tu es directement concernée par cette pathologie. Tes conseils, ton exigence et ta volonté de toujours me faire progresser m'ont énormément apporté. Grâce à toi et à tes fiches, j'ai abordé cette fin de cursus avec confiance et sérénité. Ton expertise du médicament et notre passion commune pour la micronutrition ont marqué mon parcours, tant sur le plan professionnel que personnel.

A mes parents, Maman, merci pour ta présence de chaque instant, pour ton soutien infaillible et pour toutes ces attentions du quotidien qui m'ont permis de tenir et d'avancer. Tes encouragements n'ont jamais faibli et m'ont portée jusqu'au bout.

Papa, merci d'avoir toujours été un modèle de force et de réussite. Tu m'as transmis des valeurs essentielles et m'as permis de réaliser ces études.

À vous deux, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien sans limite depuis toutes ces années. Sans vous, rien n'aurait été possible. Votre nana, qui vous aime profondément.

A ma sœur, je te dédie cette thèse. Elle est bien plus qu'un travail, elle est le reflet de ton combat et de tout ce que j'ai vécu à tes côtés. T'avoir vue souffrir, sans pouvoir réellement t'aider, a été une épreuve qui m'a profondément marquée.

C'est pour toi que j'ai voulu comprendre, apprendre et m'investir autant dans ce sujet, dans l'espoir de pouvoir, à ma manière, t'aider davantage.

Je serai toujours là pour toi, pour t'accompagner, te soutenir et ne jamais cesser de chercher des solutions face à cette maladie.

A mon frère, merci pour ton soutien notamment avec tes cours de math et pour l'exemple de la famille THOILLIEZ que tu représentes. Ta réussite m'a toujours motivée. Merci aussi pour l'Hyrox, cette passion commune qui m'a permis de garder un équilibre et de m'évader pendant la rédaction.

A mes grands-parents, merci pour votre présence, votre soutien et votre fierté constante.

A Corentin, merci pour ton soutien inconditionnel depuis plus de deux années maintenant. Tu as été un pilier dans les moments les plus difficiles, toujours présent, toujours rassurant, avec les mots justes pour me redonner confiance.

Nous avons grandi et évolué ensemble, et je suis profondément fière de ce que nous construisons, nous sommes une équipe.

Merci de croire en moi comme tu le fais. J'ai hâte de continuer à avancer à tes côtés et de construire tout ce que l'avenir nous réserve. Ton caractère de cochon qui t'aime.

A ma cousine Margaux, cette thèse est aussi pour toi, pour ce que tu traverses et pour tout ce que nous avons partagé face à cette maladie.

Avec l'espoir de contribuer, à mon échelle, à améliorer le quotidien des femmes qui en souffrent.

A Julie, mon binôme depuis la PACES. Merci pour ton soutien durant toutes ces années, pour nos révisions, nos plannings, nos rires et nos moments plus difficiles. Nous avons avancé ensemble et je suis fière de la biologiste que tu deviens.

A Clémence et Louis, merci pour votre aide, vos conseils, le partage de vos fiches et la relecture de cette thèse. Je suis très heureuse de vous avoir rencontré et honorée d'être témoin de votre mariage.

A Romane, ma twins : malgré la distance, notre lien n'a jamais changé ! Merci pour ton soutien, nos moments partagés et pour cette "fausse absence" qui m'a valu quelques larmes, mais m'a surtout rappelé à quel point ta présence est essentielle et m'a permis de tenir durant ces années.

A Adélaïde, merci pour ton soutien et ton énergie. Tu es une véritable source d'inspiration par ta force et ta détermination.

A Rodrigue, merci pour ton soutien et ta présence depuis toutes ces années. Tu as toujours su trouver les mots pour m'apaiser. Ta présence lors de moments clés de mon parcours compte énormément pour moi.

A Chaima, ma binôme, avec qui j'ai partagé un choix important en quittant l'internat pour l'officine. Merci pour ta bienveillance, ta compréhension et ton soutien constant face aux défis de concilier travail et études. Ta présence a été précieuse tout au long de cette fin de parcours.

A Christelle, merci pour votre relecture, vos conseils, votre écoute et votre bienveillance.

A ma voisine Gaëlle, merci pour ta gentillesse, ton grand cœur et pour l'impression de cette thèse.

A la pharmacie de l'hôtel de Ville de Tourcoing, je remercie Pauline et toute son équipe pour leur accueil chaleureux et leur bonne humeur, qui m'ont permis de clôturer mon cursus dans un environnement agréable. Je suis particulièrement reconnaissante envers Pauline, une titulaire humaine, bienveillante et profondément investie. Votre détermination, votre sens du management et vos valeurs m'ont énormément apporté, tant sur le plan professionnel que personnel, et ont renforcé mon envie de m'installer.

A la pharmacie de la Gare à Haumont, je vous remercie pour votre accueil et pour la confiance que vous m'avez accordée. Travailler à vos côtés a été une réelle bouffée d'oxygène. Je remercie tout particulièrement Bruno, un titulaire impliqué et passionné, avec qui j'ai partagé un véritable échange. Merci pour votre formation exigeante et pour m'avoir permis de développer mes compétences, notamment dans la gestion de l'officine, en me challengeant chaque jour.

À toutes les autres pharmacies où j'ai pu travailler, merci pour chaque expérience qui a contribué à ma formation et à mon évolution.

A vous tous, mes proches, amis, famille, merci pour votre soutien tout au long de ces années.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	24
LISTE DES FIGURES.....	26
LISTE DES TABLEAUX	26
INTRODUCTION.....	27
I. ENDOMÉTRIOSE : GENERALITES.....	28
A. Définition et physiopathologie de la maladie.....	28
B. Épidémiologie.....	29
C. Manifestations cliniques de l'endométriose	29
D. L'endométriose : une maladie systémique	30
1. Différences entre le tissu endométriosique et le tissu endométrial sain	31
E. Les caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose.....	32
1. Les déséquilibres hormonaux dans l'endométriose	33
2. L'inflammation chronique et le stress oxydant	33
3. Origine et dissémination des lésions endométriosiques	34
4. Fibrose et adhérences.....	35
F. Classification de l'endométriose	35
1. L'endométriose pelvienne.....	36
a. L'endométriose superficielle ou péritonéale	36
b. L'endométriose profonde	36
(i). <i>Formes sévères : Frozen pelvis</i>	37
(ii). <i>Localisations extra-pelviennes</i>	37
c. L'endométriome ou kyste ovarien.....	38
d. L'adénomyose externe ou l'endométriose du myomètre	38
2. L'endométriose intra et extra-pelvienne.....	39
II. L'ENDOMÉTRIOSE, UNE PATHOLOGIE MOSAÏQUE.....	40
A. Étiologie et pathogenèse	40
1. Facteurs de susceptibilité.....	40
a. Les facteurs génétiques.....	40
b. Les altérations épigénomiques	41
c. Les facteurs hormonaux et gynécologiques	42
d. Facteurs environnementaux et mode de vie	42
2. Dysrégulation immunitaire et inflammation	43
3. Facteurs émergents	43
a. Microbiote	43
b. Système endocannabinoïde.....	44

c. Cellules souches.....	44
4. Interaction des mécanismes et hétérogénéité clinique	44
III. DIAGNOSTIC DE L'ENDOMÉTRIOSE.....	46
A. Diagnostic différentiel.....	46
B. Interrogatoire et stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques	46
C. Les mécanismes de la douleur associés à l'endométriose	47
1. Douleurs par excès de nociception.....	48
2. Douleurs neuropathiques	49
3. Douleurs nociplastiques (ou neuroplasticité)	49
D. Diagnostic de l'endométriose.....	50
1. Examens de première intention	50
2. Examens de deuxième intention.....	52
3. Examens complémentaires	53
a. Hystérosalpingographie	53
b. Coloscanner à l'air	53
c. Échographie endorectale	53
4. Dosage des marqueurs	54
E. Le diagnostic de certitude non invasif : test salivaire.....	54
1. Principe.....	54
2. Les micro-ARN salivaires	54
3. Caractéristiques	54
4. Prise en charge	55
5. Place dans la stratégie diagnostique actuelle.....	55
F. Les pistes envisagées pour améliorer le diagnostic	55
1. Analyse de micro-ARN sanguins.....	55
2. Analyse d'une combinaison de biomarqueurs : test EndoDTect©.....	55
IV. L'IMPACT SOCIÉTAL IMPORTANT DE L'ENDOMÉTRIOSE, SON ÉVOLUTION ET SES COMPLICATIONS.....	56
A. Symptômes et retentissement clinique	56
1. Les douleurs pelviennes chroniques	56
2. La dysurie et les troubles urinaires.....	56
3. La dyspareunie profonde.....	57
B. Retentissement personnel.....	57
1. Impact sur la vie intime et relationnelle.....	57
2. Retentissement et qualité de vie.....	57
C. Retentissement sociétal	58

1. Impact économique	58
2. Réponse institutionnelle : stratégie nationale.....	58
D. L'endométriose en tant que trouble de la fertilité.....	58
1. Mécanismes physiopathologiques de l'infertilité associée à l'endométriose.....	59
E. L'évolution de la maladie et les complications	60
1. Cellule endométriosique et cellule cancéreuse.....	60
a. Différences entre cellules endométriosiques et cellules cancéreuses	60
b. Similitudes entre cellules endométriosiques et cellules cancéreuses	60
c. Endométriose et risque oncologique	61
2. Cellule endométriosique, auto-immunité et thyroïde	61
V. PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET ALTERNATIVE EN FRANCE ...	63
A. Prise en charge de la douleur endométriosique.....	64
1. Les traitements antalgiques de référence	64
a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et médicaments neuromodulateurs	64
b. Les autres antalgiques.....	65
2. Les stratégies thérapeutiques hormonales	65
a. L'intérêt des contraceptifs	66
b. Le diénogest	67
(i). Mode d'action.....	67
(ii). Efficacité démontrée sur la douleur associée à l'endométriose.....	67
(iii). Les spécialités indiquées dans l'endométriose	68
c. Ryego®.....	68
(i). Indications.....	68
(ii). Principes actifs	68
(iii). Intérêts dans l'endométriose.....	69
B. Prise en charge de l'endométriose profonde sous-péritonéale	69
1. Les stratégies thérapeutiques	69
2. Les analogues de la GnRH injectables à libération prolongée.....	70
a. Mécanisme d'action	70
b. Modalités d'utilisation et règles de prescription	71
c. Effets indésirables et contre-indications	72
d. Les spécialités indiquées	72
3. Les médicaments actuellement non recommandés.....	72
a. Le danazol	72
b. Les antagonistes de la GnRH par voie orale.....	72
c. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	73
d. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM).....	73

C. Traitement chirurgical de l'endométriose	73
1. Critères de choix du traitement chirurgical	74
2. Indications du traitement chirurgical	74
3. Techniques chirurgicales	74
a. Chirurgie de l'endométriose superficielle	74
b. Chirurgie de l'endométriose profonde	74
c. Chirurgie de l'endométriome	75
d. Chirurgie de l'adénomyose	75
e. Traitement de l'infertilité associée à l'endométriose	75
D. Recherche de nouveaux axes de traitement	75
E. Conseils complémentaires	77
1. Alimentation et hygiène de vie	77
2. Aliments à privilégier	77
3. Aliments à éviter	78
4. Hydratation	78
F. Éviter les perturbateurs endocriniens	78
1. Perturbateurs endocriniens et environnement domestique	78
2. Perturbateurs endocriniens et alimentation	79
G. Interventions alimentaires et nutritionnelles	79
1. Les antioxydants	79
2. Les polyphénols	80
3. Les vitamines	80
4. Les acides gras polyinsaturés oméga-3	80
H. Les thérapies naturelles	80
1. Le PEA ou palmitoylethanolamide	81
2. Le chanvre thérapeutique	84
3. Les probiotiques	84
4. La phytothérapie	85
a. Les plantes régulatrices hormonales	86
(i). <i>Alchémille</i>	86
(ii). <i>Le gattilier</i>	86
b. Plantes anti-inflammatoires	87
(i). <i>Curcuma</i>	87
(ii). <i>Gingembre</i>	88
(iii). <i>Ortie</i>	88
c. Plantes décongestionnantes de l'utérus	89
(i). <i>Achillée millefeuille</i>	89

(ii). <i>Mélisse</i>	89
(iii). <i>Romarin</i>	90
(iiii). <i>Hamamélis</i>	91
d. Polyphénols et plantes antioxydantes	91
(i). <i>Resvératrol</i>	92
(ii). <i>Quercétine</i>	92
5. L'aromathérapie	93
a. Le β -caryophyllène	93
(i). <i>Propriétés biologiques</i>	93
(ii). <i>Mécanisme d'action</i>	94
(iii). <i>Huiles essentielles contenant du β-caryophyllène</i>	94
b. Les huiles essentielles utilisées dans l'endométriose	94
(i). <i>Les huiles essentielles</i>	94
(ii). <i>Modalités d'utilisation</i>	95
(iii). <i>Eviter les huiles essentielles oestrogène-like</i>	95
c. Les hydrolats utilisées dans l'endométriose	95
6. La micronutrition	96
a. Intérêts du Sélénium et du Zinc	96
b. Intérêts de la vitamine D	96
c. Intérêts des acides gras à longues chaînes et leurs métabolites	97
(i). <i>En première intention : DHA et EPA</i>	97
(ii). <i>En deuxième intention : les résolvines</i>	98
d. Intérêts du butyrate	98
e. Vers une stratégie micronutritionnelle intégrative dans la prise en charge de l'endométriose	99
7. Enzymes protéolytiques et fibrinolytiques	99
a. Serrapeptase	100
(i). <i>Définition</i>	100
(ii). <i>Activité protéolytique et fibrinolytique</i>	100
(iii). <i>Données d'efficacité</i>	100
b. Nattokinase	100
(i). <i>Définition</i>	100
(ii). <i>Propriétés pharmacologiques</i>	100
(iii). <i>Données d'efficacité</i>	100
8. Micro-immunothérapie ou immunomodulation adaptative	101
a. Concept thérapeutique	101
b. Objectif	101
c. Application potentielle dans l'endométriose	101

9. Approches physiques et techniques antalgiques non médicamenteuses.....	102
a. Les thérapies par la chaleur et/ou le froid	102
(i). <i>Thermothérapie</i>	102
(ii). <i>Cryothérapie</i>	103
(iii). <i>Thérapie combinée</i>	103
b. La neurostimulation	103
(i). <i>La neurostimulation électrique transcutanée (TENS)</i>	104
(ii). <i>La stimulation auriculaire du nerf vague</i>	104
c. La técarthérapie ou diathermie.....	105
10. Interventions non médicamenteuses.....	105
a. Thérapies de remise en mouvement.....	106
b. Relaxation type Jacobson et drainages lymphatiques.....	106
c. Cures thermales.....	106
d. La procréation médicalement assistée.....	107
e. Les techniques utilisées.....	107
(i). <i>L'insémination artificielle</i>	107
(ii). <i>La fécondation In Vitro</i>	107
11. La préservation ovocytaire.....	107

VI. PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTES À L'OFFICINE : ACCOMPAGNEMENT PERSONNALISÉ, RÉSEAUX DE SOINS ET APPLICATION PRATIQUE..... 109

A. Accueil et écoute des patientes atteintes d'endométriose à l'officine	109
1. Interroger la patiente	109
2. Écouter la patiente	110
3. Respecter les choix de la patiente.....	110
4. Évaluer et suivre les douleurs	110
5. Repérer les douleurs anormales.....	111
6. Quantifier la douleur	111
7. Accompagnement global des patientes.....	112
B. Exemples de prise en charge globale selon le profil des patientes.....	112
1. Cas d'une endométriose douloureuse	112
2. Cas d'une endométriose avec désir de grossesse	113
C. Filières pluriprofessionnelles de soins et associations	113
1. La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose.....	113
2. Les filières régionales de prise en charge de l'endométriose.....	114
3. Une organisation des soins en trois niveaux.....	114
4. Le réseau EndoAct France et l'implication des pharmaciens.....	115
5. Le rôle des associations de patientes : l'exemple d'EndoFrance.....	115

6. Mise en application à l'officine : organisation d'un atelier d'accompagnement avec l'association EndoFrance	116
a. Contexte et objectifs	116
b. Public cible et recrutement des participantes	116
c. Organisation et déroulement de l'atelier	116
d. Retour d'expérience et perspectives	117
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	120
ANNEXES	135

LISTE DES ABREVIATIONS

AEA : Anandamide (Endocannabinoïde)
AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection de Longue Durée
ALIA : Autacoid Local Inflammation Antagonism (mécanisme de régulation des mastocytes)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS : Agence Régionale de Santé
CA 125 / CA 19.9 : Cancer Antigen (marqueurs biologiques de l'inflammation ou tumoraux)
CBD : Cannabidiol
CB1 / CB2 : Récepteurs Cannabinoïdes de type 1 et 2
CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus Nociceptif
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
COX-2 : Cyclo-oxygénase de type 2 (enzyme inflammatoire)
DHA : Acide Docosahexaénoïque (Oméga-3)
DIU : Dispositif Intra-Utérin
eCB : Système Endocannabinoïde
EGCG : Épigallocatechine gallate (polyphénol du thé vert)
EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency)
EPA : Acide Eicosapentaénoïque (Oméga-3)
ERβ : Récepteur aux œstrogènes de type bêta (Estrogen Receptor beta)
ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology
FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase (enzyme de dégradation des endocannabinoïdes)
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone (Hormone de libération de la gonadotrophine)
GnRHa : Analogues / Agonistes de la GnRH
GPR55 / GPR119 : Récepteurs couplés aux protéines G
HAS : Haute Autorité de Santé
HHO : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
HIF-1 : Hypoxia Inducible Factor-1
HIFU : Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (High-Intensity Focused Ultrasound)
IL (IL-1β, IL-6, IL-12...) : Interleukine
iNOS : Nitric Oxide Synthase inducible
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LH : Hormone Lutéinisante
LT / LTreg : Lymphocytes T / Lymphocytes T régulateurs
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases
MMP (MMP-2, MMP-9...) : Métalloprotéinases Matricielles
NAC : N-acétylcystéine
NF-κB : Nuclear Factor-kappa B (facteur de transcription inflammatoire)
NGF : Nerve Growth Factor (facteur de croissance des nerfs)
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NK : Natural Killer (cellules du système immunitaire)
PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
PEA : Palmitoléthanolamide
PGE2 : Prostaglandine E2
PMA : Procréation Médicalement Assistée
PPAR-α : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha

PR-B : Récepteur à la progestérone de type B
rASRM : Revised American Society for Reproductive Medicine (classification des stades)
ROS : Espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species / Stress oxydant)
SERM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Œstrogènes
SIU : Système Intra-Utérin
TENS : Neurostimulation Électrique Transcutanée (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux
THC : Tétrahydrocannabinol
TIMPs : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (inhibiteurs de MMP)
TLR / TLR4 : Toll-Like Receptor
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha (cytokine pro-inflammatoire)
TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (canal ionique de la douleur)
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose (d'après (13)).....	32
Figure 2 : Théorie du reflux et de l'implantation (23).....	33
Figure 3 : Les localisations des tissus cicatriciels de l'endométriose (13)	34
Figure 4 : Les quatre formes et localisations de l'endométriose (26).....	35
Figure 5 : Représentation des différentes localisations de l'endométriose superficielle (13).....	35
Figure 6 : Localisations les plus fréquentes des lésions d'endométriose (13)	36
Figure 7 : Localisations extra-pelviennes (13).....	37
Figure 8 : Constitution d'un kyste endométriosique (23)	37
Figure 9 : Comparaison entre un utérus normal et l'adénomyose (13).....	38
Figure 10 : Mécanismes supposés de l'implication du microbiote dans le maintien d'un environnement péritonéal sain et dans l'endométriose (9)	42
Figure 11 : Etiologie et pathogenèse de l'endométriose (2)	43
Figure 12: Logigramme du diagnostic de première intention de l'endométriose selon les recommandations de la HAS (34).....	49
Figure 13 : Logigramme du diagnostic de seconde intention à la recherche d'une endométriose selon les recommandations de la HAS (34).....	50
Figure 14 : Les différents mécanismes impliqués dans l'infertilité associée à l'endométriose (13).....	57
Figure 15 : Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO) chez la femme ,Adapté de Servier Medical Art	68
Figure 16 : Le système endocannabinoïde (23).....	79
Figure 17 : Mécanisme d'action du PEA (23).....	80

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Principales différences cellulaires et moléculaires entre l'endomètre sain et une lésion endométriosique
<u>Tableau 2</u> : Polymorphismes génétiques impliqués dans l'endométriose
<u>Tableau 3</u> : Les altérations observées dans l'endométriose et leurs conséquences associés
<u>Tableau 4</u> : Stratégie diagnostique de l'endométriose (hors examens cliniques)
<u>Tableau 5</u> : Présentation des médicaments ou dispositifs médicaux utilisés en première ou seconde intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse
<u>Tableau 6</u> : Présentation des médicaments ou dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de l'endométriose profonde
<u>Tableau 7</u> : Types d'endométriose et prise en charge thérapeutique
<u>Tableau 8</u> : Les huiles essentielles à β -caryophyllène
<u>Tableau 9</u> : Comparaison des douleurs normales versus les douleurs anormales

INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique à composante inflammatoire qui concerne environ une femme sur dix en période d'activité génitale, soit près de 2,5 millions de femmes en France (1).

Elle se définit par la présence ectopique d'un tissu analogue à l'endomètre en dehors de la cavité utérine. Ce tissu, sensible aux variations hormonales du cycle menstruel, subit des modifications cycliques responsables d'une activation de mécanismes immuno-inflammatoires. Ces phénomènes physiopathologiques sont à l'origine d'une symptomatologie polymorphe, dont l'intensité et l'expression clinique varient d'une patiente à l'autre.

Bien que classée parmi les affections bénignes, l'endométriose peut entraîner des douleurs pelviennes chroniques particulièrement invalidantes et constitue également une cause reconnue d'infertilité dans certains cas.

La connaissance encore insuffisante de l'endométriose, aussi bien chez les patientes que chez certains professionnels de santé, participe à un retard diagnostique important, estimé en moyenne entre cinq et sept ans. Un tel délai peut favoriser la progression des lésions et altérer le pronostic fonctionnel, avec la possibilité de séquelles parfois durables.

Face à cet enjeu majeur de santé publique, les autorités sanitaires françaises ont mis en place en 2022 une stratégie nationale dédiée à la lutte contre l'endométriose. Par ailleurs, pour les formes les plus sévères de la maladie, une reconnaissance en Affection de Longue Durée hors liste (ALD 31) peut être envisagée (1).

Dans ce contexte, il paraît essentiel de réfléchir aux moyens d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose, dans l'objectif d'optimiser leur qualité de vie, tout en prenant en considération les limites actuelles des traitements et les contraintes du parcours de soins.

Cette thèse a ainsi pour objectif d'examiner les différentes stratégies de prise en charge de l'endométriose et de mettre en évidence des pistes d'amélioration, notamment dans le cadre du rôle du pharmacien d'officine.

I. ENDOMÉTRIOSE : GENERALITES

A. Définition et physiopathologie de la maladie

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique, inflammatoire et complexe, définie par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, appelés implants ectopiques (2,3).

Ces implants ectopiques peuvent se développer dans des structures anatomiquement proches de l'utérus telles que le péritoine, les trompes de Fallope, les ovaires, le vagin ou les ligaments utéro-sacrés, mais également atteindre des organes digestifs (côlon, rectum), urinaires (vessie) et, plus rarement, des localisations extra pelviennes comme les poumons ou le cerveau (3,4).

Les cellules endométriosiques conservent les caractéristiques fonctionnelles de l'endomètre eutopique et restent sensibles aux variations hormonales ovariennes. Sous l'influence des œstrogènes, elles prolifèrent, saignent et induisent des phénomènes inflammatoires répétés à chaque cycle menstruel. Ces épisodes successifs entraînent la formation de lésions inflammatoires, de fibrose et d'adhérences, participant à la chronicité de la maladie (3).

L'endométriose se caractérise par une grande hétérogénéité clinique. En effet, la maladie peut se manifester par des lésions de localisation et d'aspect variables, mais également par une diversité de symptômes et de comorbidités associées (2,5). Dans la majorité des cas, les lésions sont observées au niveau de la cavité abdominale. Nous distinguons classiquement plusieurs formes d'endométriose, qui peuvent être présentées de manière isolée ou coexister chez une même patiente :

- **L'endométriose péritonéale superficielle**, qui représente environ 80% des cas d'endométriose. Elle est caractérisée par des implants endométriaux situés à la surface du péritoine ;
- **L'endométriose ovarienne**, correspondant à la formation de kystes ovariens contenant un tissu analogue à l'endomètre associé à un liquide hématique brunâtre, communément appelés endométriomes ou « kystes chocolat » ;
- **L'endométriose pelvienne profonde**, définie par des lésions infiltrantes s'étendant au-delà de la surface péritonéale, souvent nodulaires, pouvant envahir les structures adjacentes et s'accompagner d'un processus fibreux ;
- **L'endométriose extra-abdominale**, plus rare, correspondant à la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité abdominale, notamment au niveau thoracique, ombilical ou exceptionnellement cérébral ;
- **L'endométriose iatrogène**, résultant d'une dissémination directe ou indirecte de cellules endométriales à la suite d'un geste chirurgical, comme cela peut être observé sur des cicatrices de césarienne.

Sur le plan clinique, la douleur pelvienne chronique et l'infertilité constituent les manifestations les plus fréquemment rapportées. Néanmoins, plusieurs travaux ont montré que l'intensité de la symptomatologie douloureuse n'est pas nécessairement proportionnelle à l'étendue des lésions observées (3). Par ailleurs, il est aujourd'hui admis que les femmes atteintes d'endométriose présentent un risque accru de développer un syndrome de l'intestin irritable (2). Cette association peut parfois compliquer l'orientation diagnostique, en particulier lorsque les symptômes digestifs prédominent. À l'inverse, dans certains cas, la maladie peut rester

longtemps asymptomatique et être découverte de manière fortuite lors d'un bilan réalisé dans le cadre d'une infertilité (6).

Le diagnostic de l'endométriose demeure fréquemment tardif, exposant de nombreuses patientes à des années de symptomatologie non reconnue et insuffisamment prise en charge (7).

Il est rapporté qu'environ 60 % des femmes consultent au moins trois médecins avant qu'un diagnostic ne soit établi, avec un délai moyen estimé à sept ans après l'apparition des premiers symptômes (2,8).

Or, chez la majorité des patientes, les manifestations cliniques débutent dès l'adolescence. Une identification précoce de l'endométriose, couplée à une orientation appropriée et à une prise en charge rapide, pourrait contribuer à limiter l'intensité des douleurs, ralentir l'évolution des lésions et préserver le potentiel de fertilité (7).

Cependant, plusieurs éléments participent au retard du diagnostic. Parmi ceux-ci figurent le coût parfois élevé des examens et des traitements, particulièrement chez les adolescentes, ainsi que la grande variabilité de la symptomatologie. Les douleurs pelviennes peuvent ainsi se présenter de manière cyclique ou, au contraire, se manifester de façon indépendante du cycle menstruel, rendant la reconnaissance de la maladie plus complexe.

Évoluant le plus souvent sur un mode chronique, l'endométriose altère significativement la qualité de vie des patientes, avec des répercussions majeures sur les dimensions physiques, psychologiques, sexuelles et sociales (9).

B. Épidémiologie

L'endométriose concerne environ 10 % des femmes en âge de procréer, ce qui représente près de 190 millions de femmes à l'échelle mondiale (2,8). Cette prévalence élevée en fait un enjeu majeur de santé publique, tant par sa fréquence que par son impact socio-économique.

Les données d'incidence rapportées dans la littérature demeurent toutefois hétérogènes. Elles varient selon les populations étudiées, les critères diagnostiques retenus et les méthodes de confirmation utilisées, qu'elles soient cliniques, radiologiques ou chirurgicales (10).

Les manifestations cliniques sont également variées, ce qui ne facilite pas le diagnostic. D'une part, l'endométriose peut évoluer de manière asymptomatique. D'autre part, lorsqu'une symptomatologie est présente, celle-ci est polymorphe et d'intensité variable selon les patientes.

Enfin, l'absence actuelle de test diagnostique non invasif suffisamment sensible et spécifique contribue à la sous-estimation probable du nombre réel de cas (9).

C. Manifestations cliniques de l'endométriose

Les manifestations cliniques de l'endométriose sont extrêmement variables d'une patiente à l'autre, tant par leur intensité que par leur localisation. Afin de mieux appréhender cette hétérogénéité, l'endométriose est classiquement décrite selon la classification rASRM (*revised American Society for Reproductive Medicine*), basée sur l'étendue des lésions péritonéales, ovariennes et profondes ainsi que sur la présence

d'adhérences. Cette classification encore utilisée aujourd'hui, permet de décrire la sévérité anatomique de la maladie, allant du stade I : la forme minimale au stade IV : la forme sévère. Toutefois, ses limites sont largement reconnues, notamment en raison de l'absence de corrélation entre le stade de la maladie et l'intensité des symptômes ou de la douleur. Ainsi, une approche plus globale et individualisée de la patiente est à privilégier.

Environ un quart des patientes restent asymptomatiques et sont diagnostiquées de manière fortuite, souvent dans le cadre d'un bilan de fertilité. À l'inverse, près de 40 % des femmes présentent des douleurs pelviennes chroniques, susceptibles d'impacter fortement leur qualité de vie. Sur le plan lésionnel, environ 20 % des patientes présentent une endométriose profonde, caractérisée par un potentiel infiltrant élevé et fréquemment associée à des douleurs plus intenses. Les endométriomes ovariens concernent quant à eux 25 à 50 % des femmes atteintes.

Enfin, parmi les patientes présentant une atteinte digestive, environ 15 % présentent également des localisations diaphragmatiques, illustrant la capacité de la maladie à s'étendre au-delà du pelvis (11).

D. L'endométriose : une maladie systémique

Un nombre croissant de données suggère que l'endométriose ne se limite pas à une atteinte pelvienne localisée, mais s'inscrit dans un contexte systémique. Elle est fréquemment associée à d'autres maladies chroniques à médiation immunitaire, telles que l'asthme, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Ces pathologies partagent des mécanismes communs, notamment une dysrégulation du système immunitaire et un état inflammatoire chronique, également impliqués dans l'endométriose.

Par ailleurs, la maladie se caractérise par une forte hétérogénéité. Les localisations lésionnelles sont variées (ovaires, tube digestif, poumons, compartiment sous-péritonéal) et l'expression clinique est polymorphe. Les patientes peuvent présenter des douleurs pelviennes chroniques, une infertilité ou des lésions étendues avec une symptomatologie limitée. Il existe ainsi fréquemment une discordance entre l'étendue des lésions et l'intensité des symptômes.

Enfin, la variabilité de la réponse aux traitements, qu'ils soient hormonaux ou chirurgicaux, renforce cette notion de complexité.

L'ensemble de ces éléments, associés aux mécanismes physiopathologiques impliqués (inflammation chronique, dépendance œstrogénique, angiogenèse, phénomènes neuro-inflammatoires), soutient le caractère systémique de l'endométriose. Dans ce contexte, la prise en charge doit être globale, individualisée et multidimensionnelle, intégrant les dimensions biologiques, cliniques et psychosociales.

Nous allons décrire la nature des lésions endométriosiques ainsi que les mécanismes impliqués dans la pathologie.

1. Différences entre le tissu endométriosique et le tissu endométrial sain

Les lésions endométriosiques correspondent à un tissu endométrial ectopique constitué de cellules épithéliales, stromales et progénitrices, présentant des altérations biologiques par rapport à l'endomètre eutopique.

Elles se caractérisent par une augmentation de la prolifération cellulaire, de l'adhésion et de l'invasion, ainsi qu'une résistance accrue à l'apoptose.

Ces lésions évoluent dans un microenvironnement pro-inflammatoire et pro-œstrogénique, marqué par un stress oxydatif et une angiogenèse accrue, favorisant leur persistance.

Comparativement à l'endomètre sain, le tissu endométriosique présente une dysrégulation hormonale avec hyperœstrogénie locale et résistance à la progestérone, contribuant à son caractère invasif et à sa capacité d'implantation ectopique (10).

Le tableau 1 met en évidence les différences cellulaires et moléculaires entre le tissu endométrial sain et les tissus endométriosiques.

Tableau 1 : Principales différences cellulaires et moléculaires entre endomètre sain et une lésion endométriosique (12)

Domaines	Endomètre sain	Lésion endométriosique
Structure histologique	Architecture glandulaire régulière, mitoses cycliques normales	Hétérogénéité de l'épithélium, cellules basales vacuolisées, réduction des mitoses glandulaires et stromales, possible diminution de l'épaisseur endométriale
Prolifération cellulaire	Prolifération régulée par le cycle hormonal	Augmentation des cellules épithéliales, stromales et endothéliales prolifératives (résultats parfois variables selon les études)
Apoptose	Apoptose cyclique physiologique	Diminution de l'apoptose spontanée, favorisant la survie cellulaire (données parfois discordantes concernant Bcl-2)
Expression génique et protéique	Expression cyclique normale (HOX en phase lutéale). Le gène HOX intervenant dans la réceptivité endométriale et dans la fertilité.	Augmentation de l'expression du CA-125 qui est un marqueur biologique indirect d'inflammation pelvienne, absence d'augmentation du gène HOX en phase lutéale (endomètre eutopique), production accrue d'haptoglobine synthétisée de novo

Molécules d'adhésion	Expression équilibrée des intégrines et molécules d'adhésion	Diminution intégrine $\alpha\beta3$ (selon études), augmentation intégrines $\beta1$, E-cadhérine, ICAM-1, fibronectine ce qui favorise implantation et adhésion
Protéases (MMP) et inhibiteurs (TIMPs)	Activité contrôlée permettant le remodelage cyclique	Production aberrante de MMP et déséquilibre avec les TIMPs → favorise invasion tissulaire
Vascularisation et innervation	Angiogenèse physiologique cyclique	Augmentation du VEGF (angiogenèse accrue), Augmentation du NGF (hyper innervation et sensibilisation douloureuse)
Hormones stéroïdiques et leurs récepteurs	Sensibilité normale aux œstrogènes et à la progestérone	Expression de l'aromatase P450 → augmentation de l'œstradiol local (hyperœstrogénie), augmentation du ER β , diminution de PR-B → résistance à la progestérone
Fonction immunitaire et inflammation	Surveillance immunitaire efficace, équilibre Th1/Th2	Augmentation des chimiokines, accumulation de macrophages (diminution de la phagocytose), augmentation des mastocytes, diminution de l'activité NK et LT cytotoxiques, déséquilibre Th1/Th2, augmentation de IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandines, NF- κ B, production d'auto-anticorps

*Bcl-2 : B-cell lymphoma 2 ; CA-125 : Cancer Antigen 125 ; E-cadhérine : Epithelial cadherin ; HOX : Homeobox ; ICAM-1 : Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 ; MMP : Matrix Metalloproteinases ; NGF : Nerve Growth Factor ; TIMPs : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; 2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; AEA : Anandamide ; CB1 / CB2 : Récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2 ; ER β : Récepteur aux œstrogènes bêta (Estrogen Receptor beta) ; IL-1 β / IL-6 : Interleukine 1 bêta / Interleukine 6 ; LT : Lymphocytes T ; NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B ; NK : Natural Killer (cellules tueuses naturelles) ; P450 (Aromatase) : Cytochrome P450
PR-B : Récepteur à la progestérone de type B (Progesterone Receptor B) ; Th1 / Th2 : Lymphocytes T Helper de type 1 / de type 2 ; TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha*

E. Les caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie multifactorielle complexe reposant sur l'interaction de mécanismes hormonaux, immunitaires et inflammatoires. Ces processus contribuent à la survie, à la prolifération et à la dissémination des cellules endométriosiques, ainsi qu'à la chronicité de la maladie.

La figure 1 illustre les principaux mécanismes impliqués, notamment les déséquilibres hormonaux, l'inflammation chronique, le stress oxydant et les phénomènes de fibrose.

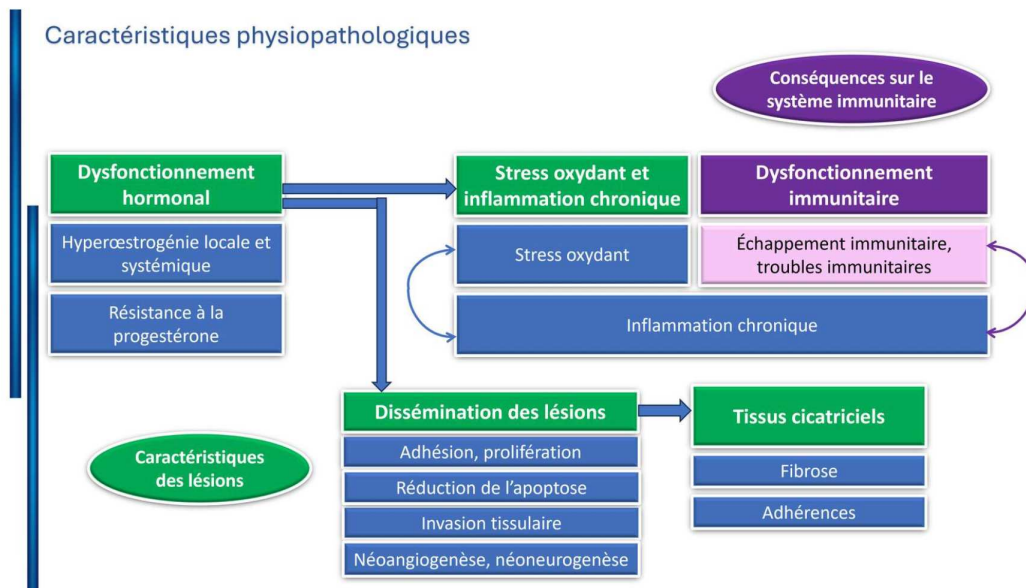


Figure 1 : Schéma des caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose (d'après (13))

1. Les déséquilibres hormonaux dans l'endométriose

L'endométriose se caractérise par une hyperœstrogénie locale associée à une résistance à la progestérone, constituant un élément central de sa physiopathologie (14).

La production locale d'œstradiol est augmentée au sein des lésions endométriosiques, notamment sous l'influence de médiateurs inflammatoires tels que la prostaglandine E2, favorisant la prolifération et la survie des cellules ectopiques (15).

Parallèlement, la diminution de l'inactivation de l'œstradiol contribue à son accumulation locale.

La signalisation hormonale est également altérée, avec un déséquilibre dans l'expression des récepteurs aux œstrogènes, participant à la persistance des lésions (16).

En outre, une résistance à la progestérone est observée, limitant ses effets anti-prolifératifs et anti-inflammatoires. Ce phénomène renforce un environnement pro-inflammatoire et pro-prolifératif (17). Ainsi, l'association d'une hyperœstrogénie locale et d'une résistance à la progestérone entretient un cercle vicieux favorisant la progression de la maladie.

Les œstrogènes interviennent également dans la genèse de la douleur, en modulant l'activité des cellules immunitaires et en favorisant l'innervation des lésions (18). Par ailleurs, certaines études suggèrent une élévation des taux de prolactine chez les patientes atteintes d'endométriose, cette augmentation pouvant être associée à une majoration des douleurs ainsi qu'à une sévérité accrue de la maladie (19,20).

2. L'inflammation chronique et le stress oxydant

L'endométriose est caractérisée par un état inflammatoire chronique, entretenu par une activation anormale du système immunitaire. Les lésions endométriosiques induisent la production de médiateurs pro-inflammatoires et pro-nociceptifs, contribuant directement aux douleurs pelviennes (21).

Les cellules immunitaires, notamment les macrophages, présentent une activité altérée, avec une capacité réduite à éliminer les cellules ectopiques. Cette dysrégulation favorise leur persistance et leur implantation.

Par ailleurs, un déséquilibre global de la réponse immunitaire est observé, contribuant à la création d'un microenvironnement favorable à la croissance, à l'invasion et à l'angiogenèse des lésions.

Le stress oxydant joue également un rôle important. La production accrue d'espèces réactives de l'oxygène participe à l'entretien de l'inflammation et aux dysfonctionnements cellulaires, formant un cercle vicieux avec les processus inflammatoires.

3. Origine et dissémination des lésions endométriosiques

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'origine de l'endométriose. La théorie du reflux menstruel, décrite par Sampson, est la plus largement admise. Elle repose sur le passage de cellules endométriales dans la cavité péritonéale via les trompes utérines, suivi de leur implantation et de leur prolifération illustré sur la figure 2 ci-dessous (2,3,22).

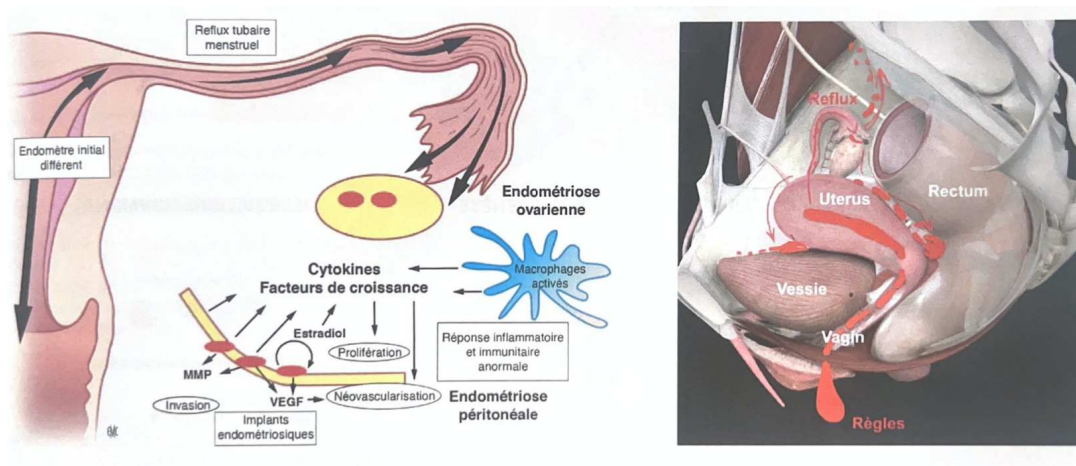


Figure 2 : Théorie du reflux et de l'implantation (23)

MMP : métalloprotéinases matricielles ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Cependant, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer l'ensemble des formes cliniques. D'autres hypothèses ont été avancées, notamment la métaplasie du péritoine, l'origine embryonnaire (müllerianose) ou encore l'implication de cellules souches capables de migrer et de se différencier en tissu endométrial (24).

La dissémination des lésions peut également se faire par voie lymphatique ou vasculaire, expliquant certaines localisations extra-pelviennes. Des formes iatrogènes, bien que rares, ont également été décrites après des interventions chirurgicales.

Ainsi, l'endométriose résulte probablement de l'association de plusieurs mécanismes, contribuant à la diversité des présentations cliniques.

4. Fibrose et adhérences

L'inflammation chronique associée à l'endométriose favorise la formation de fibrose et d'adhérences. Ces remaniements tissulaires résultent de processus de cicatrisation anormaux en réponse à l'infiltration des tissus par les cellules endométriosiques.

Les adhérences correspondent à des bandes fibreuses reliant des organes entre eux (figure 3), pouvant entraîner des douleurs chroniques et des complications anatomiques. Elles participent à la chronicité de la maladie et à l'altération de la qualité de vie des patientes.

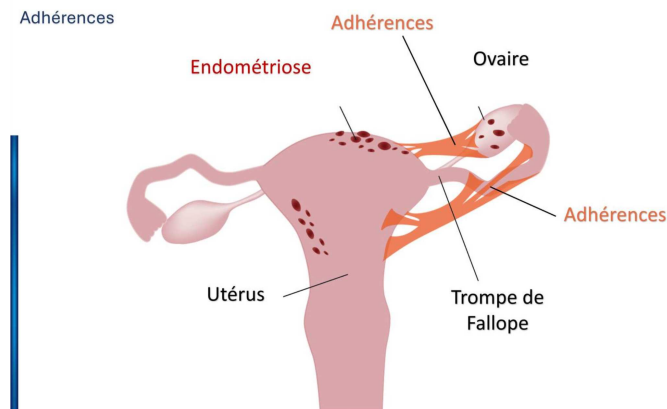


Figure 3 : Les localisations des tissus cicatriciels de l'endométriose (13)

F. Classification de l'endométriose

Après avoir décrit les mécanismes physiopathologiques, il convient de présenter la classification de l'endométriose, essentielle pour orienter le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique.

La classification actuelle distingue quatre formes principales (25) (figure 4) :

- **Endométriose intra-utérine (adénomyose)**
- **Endométriose superficielle**
- **Endométriose profonde**
- **Endométriomes ovariens**

Cette classification anatomique et topographique permet d'adapter la prise en charge en fonction de la localisation, de la profondeur et de l'extension des lésions.

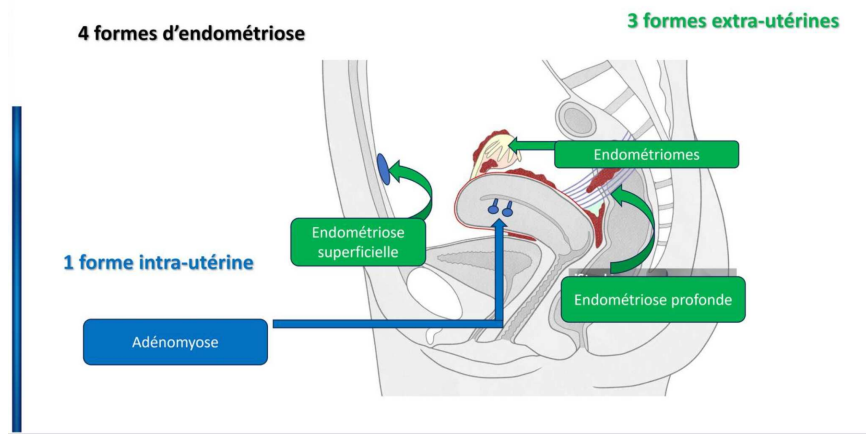


Figure 4 : Les quatre formes et localisations de l'endométriose (26)

1. L'endométriose pelvienne

a. L'endométriose superficielle ou péritonéale

L'endométriose superficielle correspond à des implants endométriaux localisés à la surface du péritoine (figure 5), sans infiltration profonde (moins de 5 mm de profondeur).

Ces lésions sont souvent difficiles à détecter en imagerie et sont généralement diagnostiquées lors d'une coelioscopie. Elles sont fréquemment associées à des douleurs pelviennes chroniques.

L'endométriose superficielle ou péritonéale

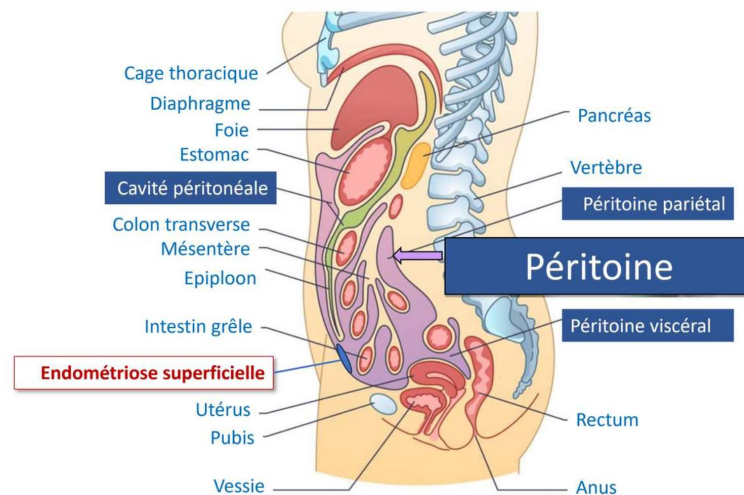


Figure 5 : Représentation des différentes localisations de l'endométriose superficielle (13)

b. L'endométriose profonde

L'endométriose profonde se définit par des lésions infiltrant les tissus à plus de 5 mm de profondeur. Elle se caractérise par une association de fibrose et de prolifération cellulaire, pouvant entraîner une atteinte fonctionnelle des organes concernés.

Les localisations sont principalement pelviennes, avec une prédominance dans le compartiment postérieur (ligaments utérosacrés, cloison rectovaginale, rectum), mais peuvent également concerner la vessie ou les uretères (figure 6).

Le diagnostic repose sur l'imagerie spécialisée, notamment l'échographie endovaginale et l'IRM pelvienne, permettant d'évaluer l'extension des lésions.

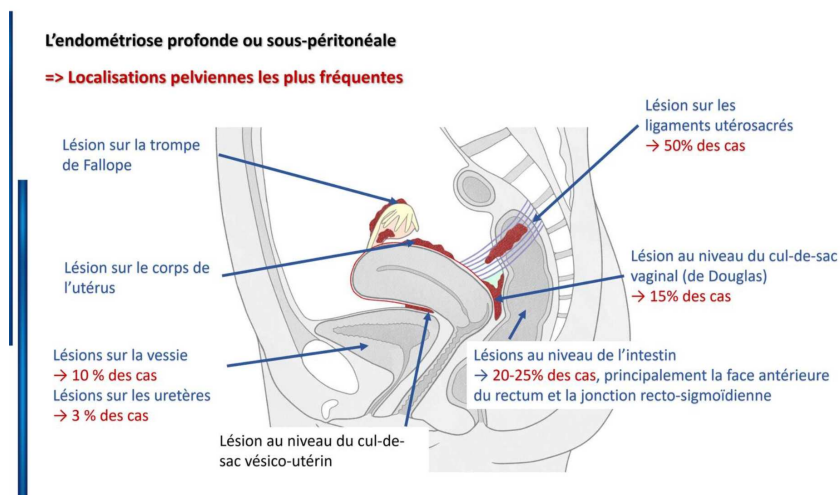


Figure 6 : Localisations les plus fréquentes des lésions d'endométriose (13)

(i). Formes sévères : Frozen pelvis

Le terme de *frozen pelvis* désigne une forme avancée d'endométriose profonde caractérisée par des adhérences étendues entre les organes pelviens (utérus, ovaires, rectum, vessie).

Ces adhérences, souvent innervées, sont responsables de douleurs sévères et compliquent la prise en charge chirurgicale.

(ii). Localisations extra-pelviennes

Plus rarement, l'endométriose profonde peut atteindre des sites extra-pelviens, notamment digestifs ou urinaires, et plus exceptionnellement des organes à distance tels que les poumons ou les cicatrices chirurgicales (figure 7).

Ces formes atypiques peuvent entraîner des symptômes non spécifiques et retarder le diagnostic, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

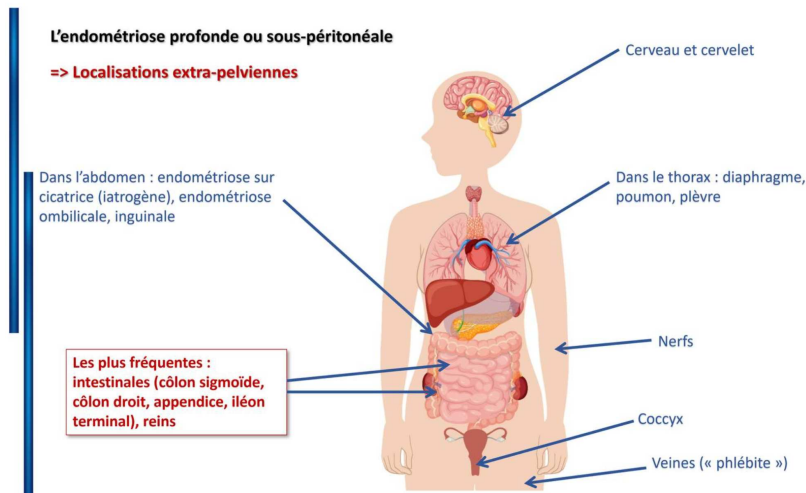


Figure 7 : Localisations extra-pelviennes (13)

c. L'endométriome ou kyste ovarien

L'endométriome correspond à un kyste ovarien développé à partir de tissu endométriosique, contenant un liquide hématique ancien, souvent décrit comme « kyste chocolat » (figure 8) (27).

Le diagnostic repose sur l'imagerie (échographie ou IRM), permettant d'évaluer ses caractéristiques et son association fréquente à d'autres formes d'endométriose, notamment les formes profondes.

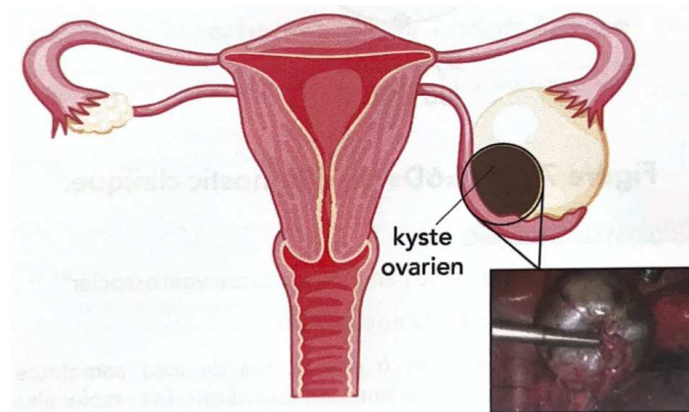


Figure 8 : Constitution d'un kyste endométriosique (23)

d. L'adénomyose externe ou l'endométriose du myomètre

L'adénomyose correspond à la présence de tissu endométrial au sein du myomètre, entraînant une réaction inflammatoire et une hypertrophie utérine (figure 9).

Elle se manifeste cliniquement par des ménorragies, des métrorragies et des douleurs pelviennes chroniques, bien qu'une proportion importante de patientes puisse rester asymptomatique (28).

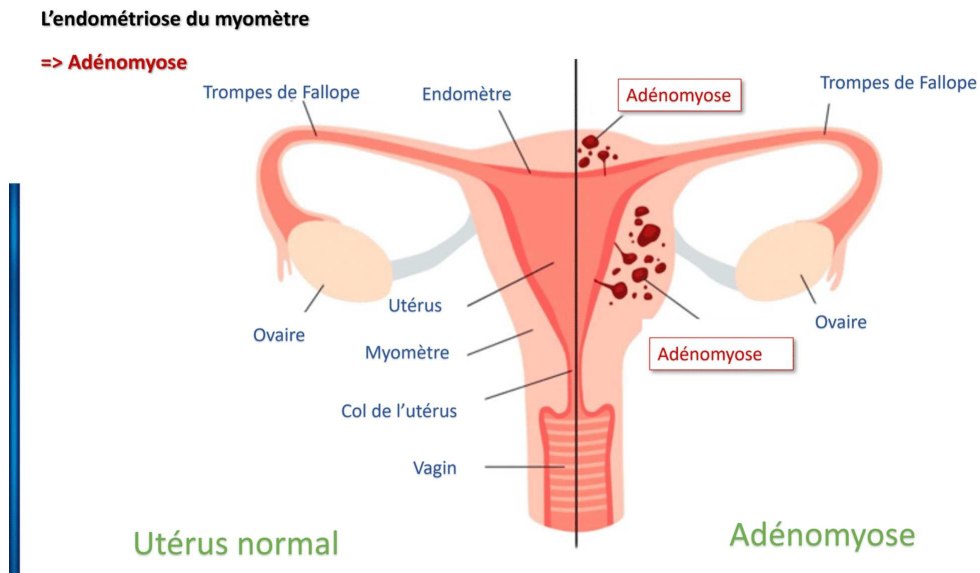


Figure 9 : Comparaison entre un utérus normal et l'adénomyose (13)

2. L'endométriose intra et extra-pelvienne

L'endométriose peut associer des atteintes intra-utérines (adénomyose) et extra-utérines. Ces différentes formes partagent des mécanismes physiopathologiques communs, notamment une prolifération cellulaire anormale et une inflammation chronique.

Cette diversité de présentation souligne l'importance d'une approche diagnostique globale, intégrant l'ensemble des localisations possibles afin d'optimiser la prise en charge des patientes.

II. L'ENDOMÉTRIOSE, UNE PATHOLOGIE MOSAÏQUE

A. Étiologie et pathogenèse

L'endométriose est une pathologie multifactorielle dont l'étiologie reste incomplètement élucidée. Aucun mécanisme unique ne permet d'expliquer l'ensemble des formes cliniques observées, ce qui suggère l'implication de processus physiopathologiques complémentaires (2,3,29).

La théorie du reflux menstruel rétrograde (décrite dans le paragraphe E.3) constitue l'hypothèse la plus largement admise. Toutefois, sa fréquence élevée chez les femmes en âge de procréer indique qu'elle ne suffit pas à elle seule à expliquer la maladie (2,3,29).

Ainsi, l'endométriose résulte probablement de l'interaction entre une susceptibilité individuelle et des facteurs hormonaux, immunitaires et environnementaux.

1. Facteurs de susceptibilité

Le développement de l'endométriose repose sur un terrain prédisposé, modulé par des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et individuels (11,13).

a. Les facteurs génétiques

Une composante génétique est suggérée par la fréquence accrue de la maladie chez les femmes présentant un antécédent familial au premier degré. Le risque est estimé à environ 8 % lorsque la mère est atteinte et à 6 % en cas d'atteinte chez une sœur, contre seulement 1 % en l'absence d'antécédents familiaux (17,18).

Les données actuelles soutiennent un modèle polygénique (tableau 2), impliquant l'interaction de multiples variations génétiques et de mécanismes épigénétiques. Les études d'association pangénomique ont identifié des polymorphismes impliqués dans la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaire (19).

Tableau 2 : Polymorphismes génétiques impliqués dans l'endométriose (19)

Gènes soumis à un polymorphisme	Rôle(s) dans l'endométriose
MTHFR	Polymorphisme homozygote à modifications épigénétiques à altérations de la méthylation de l'ADN et activité antioxydante réduite
AhRR	Rôle sur la susceptibilité et la sévérité de l'endométriose
VEZT	Impliqué dans l'adhésion cellulaire, migration et jonction cellulaire transmembranaire, associées à la transition mésenchymateuse épithéliale
WNT-4	Rôle décisif durant le développement du système reproducteur féminin
GREB1	Régulation oestrogénique
CDKN2B-AS1	Gène suppresseur de tumeur : Impliqués dans la pathogenèse moléculaire de l'endométriose
ID4	Oncogène ovarien : Impliqués dans la pathogenèse moléculaire de l'endométriose

MTHFR : métabolisme des folates et méthylation ; AHR : réponse aux toxiques environnementaux ; VEZT : adhésion cellulaire ; WNT4 : développement du tractus génital ; GREB1 : réponse aux œstrogènes ; CDKN2B-AS1 : régulation du cycle cellulaire ; ID4 : différenciation cellulaire

À ce jour, aucun test génétique ne présente une valeur diagnostique suffisante en pratique clinique.

b. Les altérations épigénomiques

Les mécanismes épigénétiques, notamment la régulation par les micro-ARN, jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'endométriose. Ces molécules modulent l'expression génique et interviennent dans des mécanismes clés tels que la prolifération, l'apoptose et l'inflammation.

Dans l'endométriose, une dérégulation de nombreux micro-ARN a été observée comme le montre le tableau 3, contribuant à la survie et à la progression des lésions ainsi qu'au maintien d'un état inflammatoire chronique.

Tableau 3 : Les altérations observées dans l'endométriose et leurs conséquences associées (19)

Altération observée dans l'endométriose	Conséquence
Hyperméthylation du promoteur du gène HOXA10	Rend le gène silencieux → réduit l'expression de la E-cadhérine → favorise le processus d'invasion cellulaire → partir des jonctions intercellulaires faibles
Hyperméthylation du récepteur à la progestérone β (PR- β)	Résistance à la progestérone
Hypométhylation de certains gènes (estrogen receptor- β (ER- β), steroidogenic factor-1 (SF-1), and aromatase)	Surexpression de ces gènes → ↑ œstrogènes et leurs récepteurs
Hypoacétylation des histones H3/H4	Régulation à la baisse de l'expression de certains gènes (ex : HOXA10)
Hyperacétylation des histones H3/H4 dans la région du promoteur de SF-1 (facteur de transcription)	Surexpression de l'aromatase et de l'estradiol local

c. Les facteurs hormonaux et gynécologiques

Les facteurs hormonaux occupent une place centrale dans la pathogenèse. Une exposition prolongée aux œstrogènes, liée notamment à une ménarche précoce, des cycles courts, des ménorragies, une nulliparité ou une première grossesse tardive, augmente le nombre de cycles menstruels et pourrait favoriser l'implantation des lésions.

Certaines conditions gynécologiques ou anomalies anatomiques, telles qu'une obstruction cervicale, des malformations utérines (utérus cloisonné, utérus rétroversé) ou encore des troubles de la contractilité utérine, peuvent favoriser le reflux menstruel et ainsi l'implantation ectopique des cellules endométriales.

d. Facteurs environnementaux et mode de vie

Des facteurs environnementaux, notamment l'exposition aux perturbateurs endocriniens (Polychlorobiphényles, dioxines, bisphénol A, phtalates), pourraient interférer avec la régulation hormonale et contribuer à la pathogenèse (30).

Les habitudes de vie, telles qu'une alimentation riche en lipides ou une faible activité physique, ont également été associées à un risque accru, probablement via une augmentation de l'inflammation systémique.

2. Dysrégulation immunitaire et inflammation

L'endométriose s'accompagne d'une dysrégulation du système immunitaire, caractérisée par une inflammation chronique de bas grade. Cette réponse inadaptée favorise la survie et l'implantation des cellules endométriosiques (2,9,31).

Une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK, une activation des macrophages et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires ont été décrites, contribuant à l'angiogenèse et à la progression des lésions (2,9,31).

Toutefois, il reste difficile de déterminer si ces anomalies constituent un facteur causal ou une conséquence de la maladie (9).

3. Facteurs émergents

a. Microbiote

Le microbiote intestinal et génital semble jouer un rôle dans la physiopathologie de l'endométriose en modulant l'inflammation, l'immunité et le métabolisme des œstrogènes (9).

Une dysbiose pourrait favoriser un environnement pro-inflammatoire et hyperœstrogénique, propice à la progression des lésions (figure 10). L'implication de l'estrobolome, participant à la recirculation des œstrogènes, a notamment été suggérée (9,32).

Par ailleurs, certaines hypothèses évoquent une interaction entre microbiote et réponse immunitaire, contribuant à la persistance des lésions.

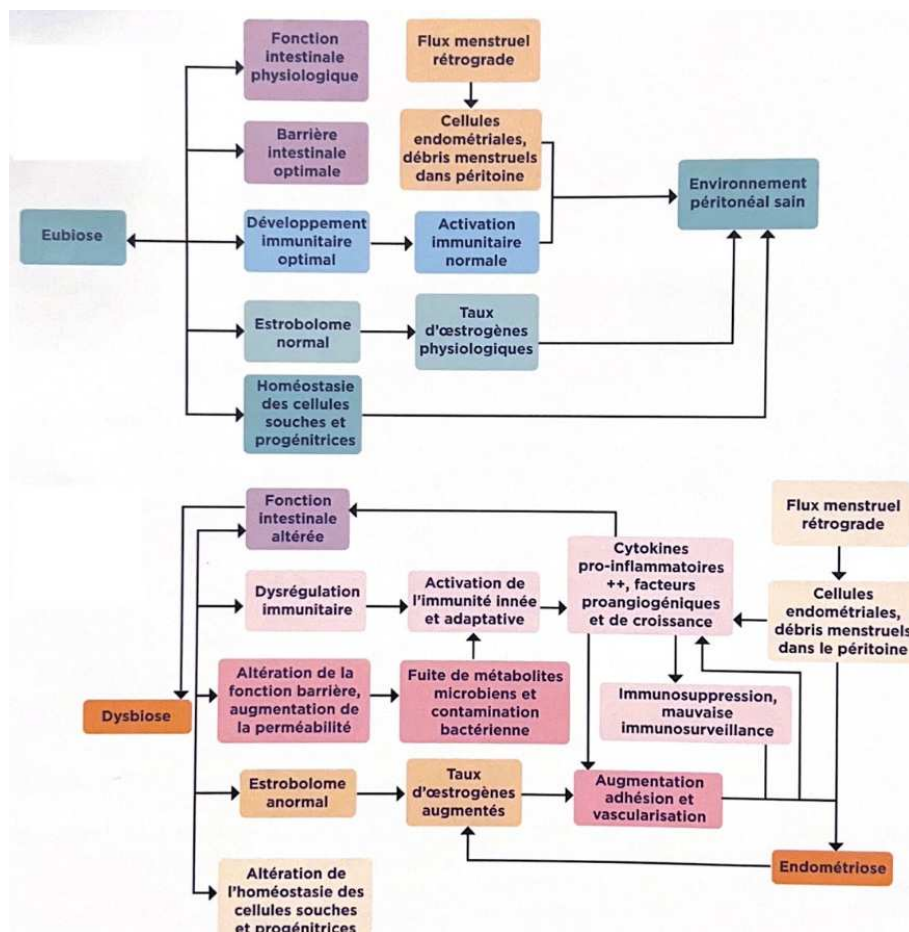


Figure 10 : Mécanismes supposés de l'implication du microbiote dans le maintien d'un environnement péritonéal sain et dans l'endométriose (9)

b. Système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde, impliqué dans la régulation de la douleur et de l'inflammation, pourrait également jouer un rôle dans l'endométriose. Une dysrégulation de ce système pourrait contribuer à l'hyperalgésie et à la persistance de l'inflammation (33).

c. Cellules souches

Certaines données suggèrent que des cellules souches dérivées de la moelle osseuse pourraient participer à l'initiation et à la progression des lésions endométriosiques, en migrant vers des sites ectopiques (16,20–22).

4. Interaction des mécanismes et hétérogénéité clinique

L'endométriose résulte de l'interaction complexe entre facteurs génétiques, hormonaux, immunitaires et environnementaux. Ces mécanismes interdépendants contribuent à la création d'un microenvironnement favorable à l'implantation et à la survie des cellules endométriosiques.

Cette complexité explique la grande variabilité des présentations cliniques, tant en termes de symptômes, de localisation des lésions que de réponse aux traitements.

Les principaux mécanismes impliqués sont résumés dans la figure 11.

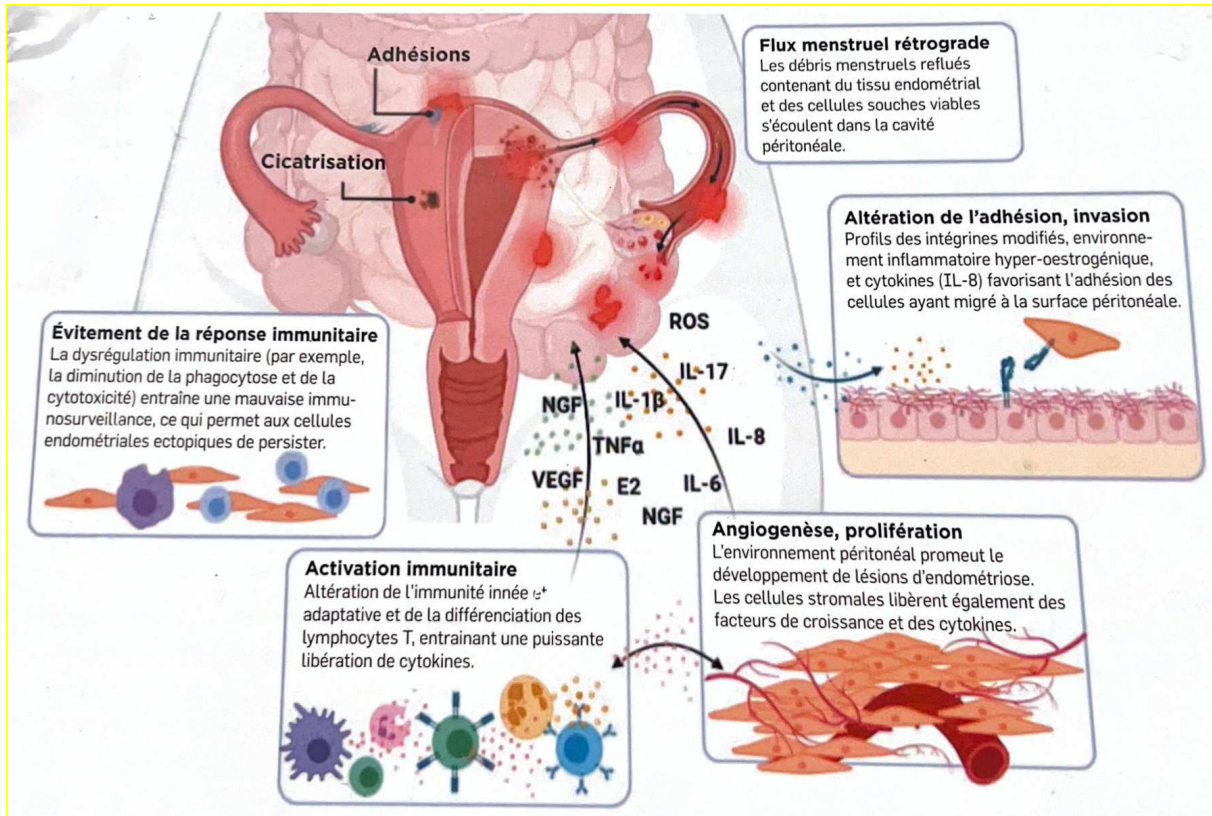


Figure 11 : Étiologie et pathogenèse de l'endométriose (2)

NGF: facteur de croissance des nerfs ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha ; E2 : prostaglandine E2 ; IL : interleukine

III. DIAGNOSTIC DE L'ENDOMÉTRIOSE

Dans cette partie, nous aborderons les méthodes diagnostiques de l'endométriose, les symptômes et leurs origines.

A. Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'endométriose doit s'inscrire dans une démarche d'exclusion, certaines pathologies pouvant mimer ou majorer les symptômes douloureux pelviens observés chez ces patientes.

Les dysménorrhées primaires constituent la première cause de douleurs menstruelles chez l'adolescente et la femme jeune. Elles doivent être distinguées des dysménorrhées secondaires, liées à une pathologie sous-jacente telle que l'endométriose ou une anomalie anatomique. La persistance ou l'aggravation progressive des douleurs, leur résistance aux traitements antalgiques usuels ou l'apparition secondaire après une période asymptomatique doivent faire suspecter une cause organique.

Par ailleurs, certaines pathologies tumorales bénignes ou malignes, d'origine gynécologique (fibromes utérins, kystes ovariens, cancers pelviens) ou non gynécologique (digestives ou urinaires), peuvent se manifester par des douleurs pelviennes chroniques ou cycliques et doivent être éliminées.

Les pathologies infectieuses constituent également des diagnostics différentiels majeurs. La maladie inflammatoire pelvienne peut provoquer des douleurs pelviennes persistantes, souvent accompagnées de signes infectieux généraux ou locaux. De même, une appendicite, notamment lorsqu'elle siège dans la région pelvienne, peut reproduire une douleur latéralisée similaire à celle observée dans l'endométriose. Par ailleurs, certaines infections urinaires ou infections sexuellement transmissibles peuvent se manifester par des douleurs pelviennes ou des symptômes urinaires, pouvant imiter une atteinte endométriosique profonde.

Ainsi, le diagnostic d'endométriose repose sur une analyse clinique rigoureuse permettant d'écarter ces différentes étiologies, afin d'éviter un retard diagnostique ou une prise en charge inadaptée.

B. Interrogatoire et stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques

Le diagnostic d'endométriose repose en premier lieu sur un interrogatoire rigoureux, qui doit être systématiquement envisagé devant toute symptomatologie pelvienne douloureuse chronique chez une femme en période d'activité génitale (34). Cette première étape peut être réalisée par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme, et constitue un élément central de la stratégie diagnostique. L'interrogatoire doit préciser la nature des douleurs, leur ancienneté, leur cyclicité et leur intensité, ainsi que leur retentissement fonctionnel, professionnel et psychologique. L'évaluation de la douleur à l'aide d'échelles validées, telles que l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) ou des questionnaires multidimensionnels comme le Brief Pain Inventory (BPI), permet d'objectiver son intensité et d'en apprécier les répercussions sur la qualité de vie (35).

Certaines caractéristiques sont particulièrement évocatrices d'endométriose. Une dysménorrhée (règles douloureuses) sévère, définie par une intensité supérieure ou égale à 7 sur une échelle numérique, un absentéisme scolaire ou professionnel répété, ou encore une résistance aux antalgiques de palier I doivent alerter (34). L'association à une infertilité renforce également la suspicion diagnostique.

La recherche de signes dits « localisateurs » est essentielle afin d'orienter vers une éventuelle endométriose profonde. Il convient notamment d'interroger la patiente sur la présence de dyspareunies profondes (douleurs à la pénétration), de douleurs à la défécation à recrudescence cyclique, ou de symptômes urinaires rythmés par le cycle menstruel. Ces éléments cliniques peuvent orienter la localisation des lésions et guider les examens complémentaires.

L'examen clinique, en particulier l'examen pelvien, occupe également une place importante dans la démarche diagnostique. Il peut mettre en évidence une douleur à la mobilisation utérine, des nodules des ligaments utéro-sacrés ou une masse annexe évocatrice d'endométriose. L'échographie pelvienne constitue l'examen d'imagerie de première intention et permet d'identifier certaines formes ovariennes ou profondes de la maladie (34).

Ainsi, la stratégie diagnostique initiale repose sur une approche clinique structurée, combinant interrogatoire détaillé, examen physique et imagerie de première ligne, afin d'orienter précocement vers une suspicion d'endométriose.

C. Les mécanismes de la douleur associés à l'endométriose

Dans un premier temps, il est important de souligner qu'il n'existe pas de corrélation directe entre l'étendue anatomique des lésions et l'intensité des symptômes. De petites lésions superficielles peuvent être très invalidantes, tandis qu'une endométriose profonde et étendue peut être paucisymptomatique. Cette discordance contribue au retard diagnostique et à la complexité de la prise en charge. Une majoration des douleurs en période prémenstruelle ou menstruelle demeure toutefois un élément d'orientation clinique important.

D'autre part, certaines formes d'endométriose sont asymptomatiques et découvertes fortuitement, notamment lors d'un bilan d'infertilité. Environ 40 % des femmes atteintes d'endométriose présentent des troubles de la fertilité, et la prévalence de l'endométriose est estimée entre 25 et 50 % chez les femmes infertiles (1).

Malgré tout, la douleur constitue le symptôme central de l'endométriose. Des formes superficielles peuvent être particulièrement algiques, notamment en raison de leur richesse en fibres nerveuses. Par ailleurs, environ 40 % des patientes présenteraient une composante neuropathique de la douleur, traduisant la complexité des mécanismes impliqués. La symptomatologie douloureuse associe plusieurs mécanismes. Les lésions endométriosiques induisent un environnement inflammatoire local caractérisé par une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, contribuant à une douleur de type nociceptive. Parallèlement, une sensibilisation des fibres nerveuses périphériques, voire des lésions nerveuses directes, peut générer une composante neuropathique. Les douleurs peuvent ainsi être cycliques, mais également persistantes en dehors des menstruations.

Un élément clé de la physiopathologie douloureuse est la neuroangiogenèse, correspondant au développement concomitant de nouveaux vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses au sein des lésions (2). Des fibres sensorielles de type C et Aδ, ainsi que des fibres cholinergiques

et adrénérgiques, ont été identifiées dans les implants endométriosiques. Les œstrogènes participent à la diaphonie entre cellules immunitaires et fibres nerveuses, notamment par l'augmentation de l'expression de canaux ioniques nociceptifs tels que TRPV1. De plus, des médiateurs inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1, retrouvés en concentration élevée dans le liquide péritonéal, entretiennent une cascade neuro-inflammatoire favorisant l'hyperalgésie (2).

Au-delà des mécanismes périphériques, des altérations du système nerveux central ont été décrites. Comme dans d'autres syndromes douloureux chroniques, l'endométriose est associée à des modifications structurelles et fonctionnelles cérébrales, incluant des variations de volume de certaines régions et des modifications biochimiques. Le phénomène de sensibilisation centrale pourrait expliquer pourquoi près de 30 % des patientes développent une douleur pelvienne chronique persistante, parfois réfractaire aux traitements médicaux et chirurgicaux (2). Cette sensibilisation se traduit par une diminution des seuils de la douleur, une amplification et une prolongation des réponses aux stimuli nociceptifs, ainsi qu'un élargissement du champ réceptif, permettant à des stimuli issus de tissus non lésés de déclencher une douleur. Dans ce contexte, l'exérèse chirurgicale des lésions peut ne pas suffire à obtenir un soulagement satisfaisant en raison du maintien d'une activation centrale.

Ainsi, la douleur associée à l'endométriose ne relève pas d'un mécanisme unique. Elle combine des composantes nociceptives, neuropathiques et possiblement nociplastiques (en lien avec une défaillance du système de contrôle de la douleur), s'inscrivant davantage dans un continuum que dans une catégorie strictement définie (2).

Par ailleurs, des altérations du système endocannabinoïde (eCB) ont été rapportées (36–40). Bien que le rôle exact du système eCB dans l'initiation et la progression de la maladie reste à préciser (36), son implication potentielle est cohérente avec ses fonctions connues dans la régulation de la douleur, de l'inflammation, de la prolifération et de la migration cellulaire.

Les douleurs chroniques de l'endométriose peuvent ainsi associer différents profils et mécanismes, dont l'analyse détaillée permet d'adapter la stratégie thérapeutique (35).

1. Douleurs par excès de nociception

Les douleurs par excès de nociception correspondent à des douleurs liées à une atteinte tissulaire somatique ou viscérale, responsable d'un processus inflammatoire. Dans ce contexte, les cellules lésées libèrent des médiateurs inflammatoires (prostaglandines, cytokines, bradykinine, substance P) qui activent et/ou sensibilisent les nocicepteurs périphériques, entraînant une transmission accrue du signal douloureux vers le système nerveux central.

Dans l'endométriose, ce mécanisme est particulièrement impliqué en raison de l'inflammation chronique entretenue par les lésions ectopiques. La libération locale de médiateurs pro-inflammatoires favorise l'hyperexcitabilité des fibres sensibles et contribue à la douleur pelvienne, notamment lors des menstruations.

Les viscères pelviens, dont les organes génitaux, présentent une innervation spécifique. Ils sont dotés d'une double innervation :

- une composante parasympathique, principalement via le nerf vague et les nerfs pelviens pour les structures situées sous le diaphragme,

- une composante afférente spinale constituée de fibres C et A δ , cheminant en partie avec le système sympathique.

Contrairement à l'innervation somatique, les viscères ne possèdent pas de fibres A β , responsables de la transmission des sensations tactiles et de pression fine. Les fibres C et A δ viscérales sont polymodales, c'est-à-dire chimiosensibles, thermosensibles et mécanosensibles, ce qui explique la diversité des sensations douloureuses rapportées (brûlures, crampes, pesanteur, élancements).

La prise en charge des douleurs par excès de nociception repose principalement sur les antalgiques usuels, tels que le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et, dans certaines situations, les opioïdes. Les AINS présentent un intérêt particulier dans l'endométriose en raison de leur action sur la synthèse des prostaglandines, impliquées dans les dysménorrhées inflammatoires.

Ainsi, la douleur nociceptive constitue l'un des mécanismes fondamentaux de la symptomatologie douloureuse de l'endométriose, bien qu'elle soit fréquemment associée à d'autres composantes neuropathiques ou centrales.

2. Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques résultent d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Dans l'endométriose, elles peuvent être liées à une infiltration ou une compression nerveuse par des lésions profondes, ou à une sensibilisation prolongée des voies nociceptives. Elles se caractérisent par des sensations de décharges électriques, de brûlures, de coups de poignard, de crampes ou de sensations d'étau. Une irradiation en hémiceinture, vers les membres inférieurs ou le rachis, peut être observée, notamment en cas d'atteinte des plexus pelviens.

Contrairement aux douleurs nociceptives, elles répondent peu aux antalgiques classiques. Leur prise en charge repose principalement sur des traitements modulant l'excitabilité neuronale, tels que certains anti-épileptiques (gabapentine, prégabaline) ou certains antidépresseurs à visée antalgique.

L'identification de cette composante neuropathique est essentielle afin d'adapter la stratégie thérapeutique et d'expliquer la persistance de douleurs malgré un traitement conventionnel.

3. Douleurs nociplastiques (ou neuroplasticité)

Les douleurs nociplastiques correspondent à des douleurs persistantes, en l'absence de lésion tissulaire ou nerveuse identifiable. Elles résultent d'une dérégulation durable des systèmes de modulation de la douleur, secondaire à une stimulation nociceptive prolongée. Dans l'endométriose, la chronicité des douleurs peut induire des phénomènes de sensibilisation périphérique puis centrale. Cette hypersensibilisation centrale se caractérise par une amplification des signaux nociceptifs, une diminution des seuils douloureux et des modifications neuroplastiques, incluant des altérations synaptiques et morphologiques telles que le bourgeonnement de terminaisons axonales centrales. Ces mécanismes entretiennent la douleur indépendamment de la persistance ou non des lésions initiales.

D. Diagnostic de l'endométriose

Le diagnostic de l'endométriose repose sur une approche combinée associant examen clinique, imagerie et, dans certaines situations, examens biologiques, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces différentes modalités sont complémentaires et doivent être intégrées dans une démarche clinique cohérente.

Malgré les progrès diagnostiques, un retard persiste, avec une errance médicale estimée en moyenne entre 7 et 10 ans (41). Cette latence s'explique notamment par la variabilité des symptômes, leur banalisation, ainsi que par l'absence de corrélation stricte entre l'intensité des douleurs et l'étendue des lésions.

La coelioscopie, autrefois considérée comme l'examen de référence, n'a plus qu'une visée essentiellement thérapeutique. La coelioscopie exploratoire isolée tend à devenir exceptionnelle, l'imagerie ayant pris une place centrale dans la stratégie diagnostique. Il convient de souligner que la fiabilité du diagnostic repose en grande partie sur l'expertise de l'opérateur réalisant l'échographie pelvienne ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'expérience du praticien conditionne la détection des lésions profondes et la qualité de l'évaluation cartographique préopératoire.

Le tableau 4 ci-dessous récapitule les examens recommandés pour établir le diagnostic.

Tableau 4 : Stratégie diagnostique de l'endométriose (hors examens cliniques)

Place dans la stratégie diagnostique	Examen diagnostique	Remarques
Première intention	Echographie endovaginale	Suspensions possibles d'endométriose En association avec un interrogatoire clinique
Seconde intention	IRM pelvienne	Par un radiologue spécialisé et expérimenté
Troisième intention	Ziwig Endotest©	Etude clinique avec un forfait innovation

1. Examens de première intention

Ces évaluations de première intention peuvent être réalisées par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme, dans le cadre d'un premier recours.

L'endométriose demeure avant tout un diagnostic clinique. La symptomatologie peut être résumée par le concept des « 7 D », regroupant les principaux signes évocateurs :

- **Dysménorrhées** : douleurs menstruelles souvent intenses et invalidantes ;
- **Douleurs pelviennes chroniques** : pouvant survenir en dehors des règles et parfois associées à des troubles digestifs ;
- **Dyspareunies** : douleurs lors des rapports sexuels, notamment profondes ;
- **Défécation douloureuse** : en particulier lorsqu'elle est rythmée par le cycle ;

- **Dysurie** : troubles urinaires cycliques (brûlures, gêne mictionnelle, urgenteries) ;
- **Douleurs scapulaires** : douleurs projetées au niveau de l'épaule, évocatrices d'une atteinte diaphragmatique ;
- **Dysfertilité** : difficulté à concevoir.

À ces éléments peuvent s'associer des ménométrorragies (saignements abondants, prolongés ou intermenstruels) ainsi que des troubles neuropsychiques tels que fatigue chronique ou symptômes dépressifs, traduisant le retentissement global de la maladie.

Cette approche clinique doit être associée à une imagerie de première ligne. Selon les nouvelles recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et de la HAS, publiées en mai 2025, l'examen d'imagerie de première intention dans le diagnostic de l'endométriose est l'échographie endovaginale, aussi appelée échographie endo pelvienne. Cet examen radiologique, basé sur l'utilisation d'ultrasons, consiste à introduire une sonde dans le vagin afin de visualiser plus précisément les organes génitaux internes, tels que le col de l'utérus, l'utérus et les ovaires. Généralement indolore, il permet d'identifier certaines anomalies évocatrices de la maladie, notamment la présence d'endométriomes, qui sont des kystes ovariens caractéristiques de l'endométriose. Certaines lésions d'endométriose, en particulier les formes profondes ou les lésions péritonéales superficielles, peuvent échapper à l'échographie standard. La sensibilité de cet examen dépend donc étroitement de l'expertise de l'opérateur. Il est ainsi recommandé que l'exploration soit réalisée par un radiologue ou un praticien spécifiquement formé à l'imagerie de l'endométriose, afin d'optimiser le diagnostic et de mieux détecter les différentes manifestations de la maladie.

L'IRM pelvienne constitue un examen complémentaire, indiqué lorsque l'échographie est non contributive ou lorsqu'une cartographie lésionnelle plus précise est nécessaire, notamment en cas de suspicion d'endométriose profonde.

La figure 12 ci-dessous présente la démarche diagnostique recommandée selon les référentiels de la HAS.

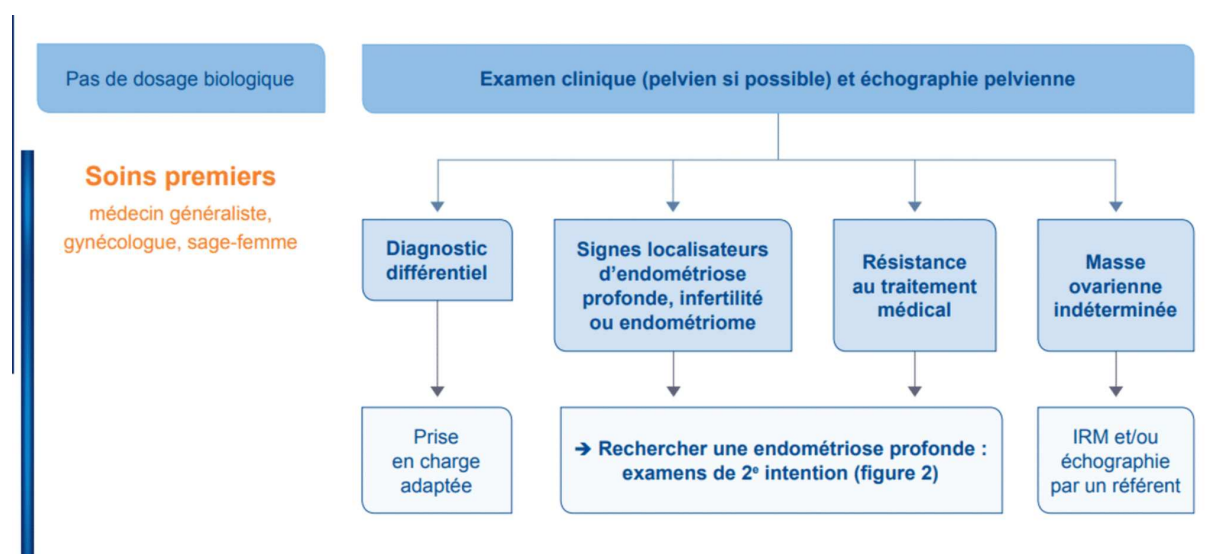


Figure 12 : Logigramme du diagnostic de première intention de l'endométriose selon les recommandations de la HAS (34)

2. Examens de deuxième intention

Les examens de deuxième intention sont indiqués en cas de suspicion d'endométriose profonde, notamment lorsque la patiente présente des douleurs à la défécation, des symptômes urinaires rythmés par le cycle, des dyspareunies profondes marquées ou une infertilité associée.

Lorsque l'échographie pelvienne initiale ne permet pas de confirmer ou de caractériser pleinement les lésions, des investigations complémentaires peuvent être réalisées. L'IRM pelvienne, recommandée en deuxième intention par la HAS, constitue un outil performant pour la détection et la caractérisation des lésions, en particulier pour les endométrioses profondes et complexes. Elle permet notamment de détecter la présence de kystes ovariens d'endométriose (endométriomes), de nodules ou encore de lésions d'endométriose profonde. Elle est le plus souvent réalisée en complément de l'échographie endovaginale afin d'évaluer plus précisément l'étendue des atteintes. Cette combinaison d'examens s'avère particulièrement utile lorsqu'un endométriome est identifié à l'échographie, car dans 50 à 80 % des cas, ce type de kyste est associé à une endométriose profonde.

Il est cependant important de noter que l'IRM ne permet pas de visualiser les lésions superficielles ou péritonéales, qui restent confinées à la surface du péritoine. Leur taille souvent très réduite les rend difficilement visibles à l'imagerie. L'absence de lésions identifiées à l'IRM ne permet donc pas d'exclure formellement le diagnostic d'endométriose, d'autant que les symptômes ressentis par les patientes peuvent être particulièrement marqués.

Comme pour l'échographie, la fiabilité diagnostique de ces examens repose en grande partie sur l'expertise des professionnels qui les réalisent et les interprètent.

La figure 13 ci-dessous illustre la stratégie des examens de deuxième intention selon les recommandations de la HAS.

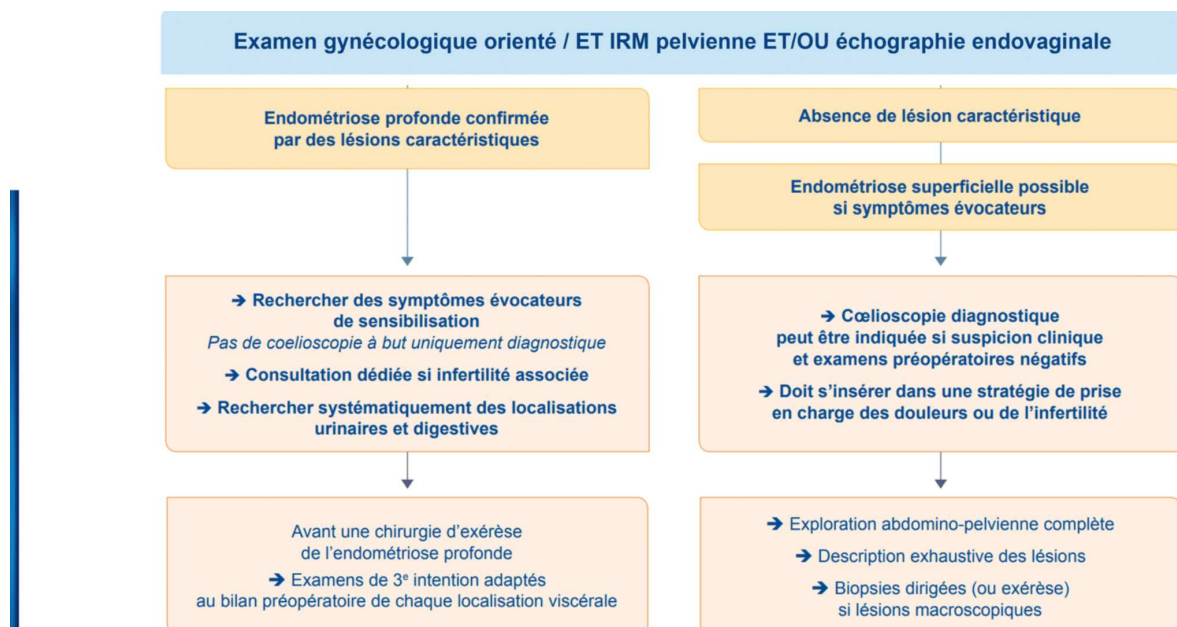


Figure 13 : Logigramme du diagnostic de seconde intention à la recherche d'une endométriose selon les recommandations de la HAS (34)

3. Examens complémentaires

Une fois le diagnostic d'endométriose posé, certains examens complémentaires peuvent être proposés dans le cadre du parcours de soins des patientes. Leur prescription dépend du contexte clinique, des symptômes présentés ainsi que de l'éventuel projet de grossesse. Il convient de souligner que ces explorations ne sont pas systématiques et que d'autres examens peuvent être envisagés par le médecin ou la sage-femme, en fonction de la situation individuelle de la patiente et de la nécessité d'une prise en charge spécialisée.

a. Hystérosalpingographie

Parmi ces examens, l'hystérogographie, également appelée hystérosalpingographie, peut être réalisée dans certaines situations. Il s'agit d'un examen radiologique permettant d'explorer l'utérus et les trompes de Fallope à l'aide de rayons X. Cet examen permet notamment de rechercher d'éventuelles malformations utérines, des déformations de la cavité utérine liées à la présence d'adhérences, ou encore une obstruction tubaire. Bien qu'elle ne soit pas recommandée en première intention pour le diagnostic de l'endométriose, l'hystérosalpingographie occupe une place importante dans l'exploration d'une infertilité. Elle peut ainsi être proposée dans le cadre du bilan de fertilité chez les patientes atteintes d'endométriose, cette pathologie étant fréquemment associée à des troubles de la fertilité.

b. Coloscaner à l'air

Dans certaines situations, notamment en présence d'une suspicion d'endométriose profonde avec atteinte digestive ou urinaire, d'autres examens d'imagerie peuvent être proposés afin de préciser l'étendue des lésions. Parmi ceux-ci, le coloscaner à l'air, également appelé coloscopie virtuelle, ainsi que l'uroscanner peuvent être réalisés.

Ces examens reposent sur une technique de tomographie computerisée permettant d'obtenir des images détaillées des structures anatomiques. Le coloscaner à l'air permet une exploration détaillée du rectum et du côlon, tandis que l'uroscanner offre une visualisation précise de l'appareil urinaire, en particulier des uretères. Ces examens sont surtout indiqués dans le cadre de formes sévères d'endométriose profonde susceptibles d'impliquer les structures digestives ou urinaires.

Ils constituent des investigations complémentaires destinées à affiner le bilan d'imagerie, le plus souvent en association avec l'IRM pelvienne. Cela permet d'évaluer plus précisément l'étendue des lésions et de mieux orienter la prise en charge thérapeutique, notamment lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée.

c. Échographie endorectale

L'échographie endorectale constitue un outil précieux dans certaines situations spécifiques, pour l'exploration des lésions d'endométriose profonde susceptibles d'atteindre le rectum, permettant d'évaluer la présence et l'extension de nodules endométriosiques jusqu'à environ 25 cm au-dessus de l'anus. Elle est le plus souvent réalisée en complément de l'IRM pelvienne lorsque les symptômes cliniques ou les résultats de l'imagerie suggèrent une atteinte digestive.

En parallèle, le dosage sérique du marqueur CA 125 peut compléter le bilan diagnostique, en aidant à évaluer l'activité de la maladie et à orienter la surveillance des patientes.

4. Dosage des marqueurs

Le dosage du marqueur CA 125 non spécifique, employé dans le suivi des tumeurs ovariennes, peut aussi être utile dans le diagnostic de l'endométriose : chez les femmes symptomatiques, un taux ≥ 30 U/mL est fortement suggestif de la maladie, bien qu'un taux inférieur à ce seuil n'exclut pas le diagnostic. Le CA 125 peut également être employé dans le suivi de l'évolution de l'endométriose, en particulier pour évaluer l'inflammation.

D'autres biomarqueurs ont été étudiés, tels que les auto-anticorps anti-endométriaux, l'interleukine-6 (IL-6) ou le **CA 19.9**, mais aucun ne permet à ce jour un diagnostic fiable et standardisé.

Ainsi, le dosage biologique reste un outil complémentaire et ne remplace pas l'évaluation clinique et l'imagerie.

E. Le diagnostic de certitude non invasif : test salivaire

Le test salivaire développé par la start-up lyonnaise **Ziwig** en 2022 constitue une approche innovante pour le diagnostic non invasif et rapide de l'endométriose (42).

1. Principe

Le **Ziwig Endotest** est un dispositif médical conçu pour analyser les micro-ARN présents dans la salive, grâce à un séquençage haut débit associé à des algorithmes d'intelligence artificielle. Il permet le dosage de 109 micro-ARN spécifiquement corrélés à l'endométriose.

Ce test a été validé lors de deux études impliquant respectivement 200 patientes présentant des performances diagnostiques élevées, avec une sensibilité et une spécificité rapportées respectivement autour de 95 à 97 % et 93 à 94 % selon les études. Ces résultats confirment la capacité du dispositif à détecter la maladie, y compris à un stade précoce.

2. Les micro-ARN salivaires

Parmi ces micro-ARN, certains reflètent des mécanismes inflammatoires, immunitaires ou liés à la prolifération cellulaire, expliquant la précision du test.

Cependant, certaines molécules inflammatoires peuvent être retrouvées chez des patientes atteintes d'autres pathologies inflammatoires, comme la maladie de Crohn, ce qui pourrait conduire à des profils similaires et limiter la distinction avec l'endométriose. La seconde étude, portant sur 800 patientes supplémentaires, devrait apporter davantage de confirmation et de fiabilité.

3. Caractéristiques

Le résultat est disponible en 7 à 10 jours, avec une précision diagnostique de 95 %, permettant une réduction notable de l'errance médicale. Ce dispositif a été récompensé par le Prix Galien 2022. Son coût est estimé à 800 €.

4. Prise en charge

Depuis l'annonce de la Ministre de la Santé le 10 février 2025, le **Ziwig Endotest** peut être remboursé sous certaines conditions :

- âge entre 18 et 43 ans,
- absence de diagnostic préalable d'endométriose,
- compte-rendu d'imagerie (IRM ou échographie) récent (<1 an),
- absence d'antécédents de cancer ou d'infection par le VIH,
- absence de grossesse,
- affiliation au système de santé français,
- forte suspicion clinique de la maladie.

5. Place dans la stratégie diagnostique actuelle

Le test salivaire ne remplace pas les examens cliniques et d'imagerie de première et seconde intention, ni le diagnostic différentiel. Il est actuellement envisagé en troisième intention, avant toute coelioscopie. En effet, il permet en cas de :

- Test positif, d'identifier les patientes pour lesquelles la coelioscopie est justifiée, et réorienter les autres vers la recherche d'une autre étiologie.
- Test négatif, d'éviter une coelioscopie inutile et réduire les risques et contraintes associés.

Ainsi, le test salivaire représente une avancée majeure vers un diagnostic plus rapide, fiable et moins invasif, tout en intégrant le contexte clinique global de la patiente.

F. Les pistes envisagées pour améliorer le diagnostic

Malgré les avancées récentes, le diagnostic précoce de l'endométriose reste un défi. Plusieurs approches innovantes sont actuellement explorées pour améliorer la précision et réduire l'errance médicale.

1. Analyse de micro-ARN sanguins

L'analyse de 86 micro-ARN circulants impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose a montré des performances diagnostiques remarquables : sensibilité de 96,8 %, spécificité de 100 % et précision de 98,4 %.

Cette approche semble plus performante que tous les autres outils à ce jour disponibles. Toutefois, elle reste moins accessible, en raison de la nécessité d'une prise de sang et de l'instabilité de ces biomarqueurs dans le sang (43).

2. Analyse d'une combinaison de biomarqueurs : test EndoDTect©

EndoDTect©, développé par l'entreprise Endodiag, est présenté comme le premier test sanguin de dépistage précoce et non invasif de l'endométriose. Il s'appuie sur l'EndoBiobank, une biobanque contenant plus de 1 000 échantillons biologiques humains. Ce test repose sur l'analyse combinée de plusieurs biomarqueurs, offrant un potentiel prometteur pour un diagnostic précoce et fiable, notamment avant la manifestation de symptômes sévères ou l'apparition de lésions profondes (44).

IV. L'IMPACT SOCIÉTAL IMPORTANT DE L'ENDOMÉTRIOSE, SON ÉVOLUTION ET SES COMPLICATIONS

En France, l'endométriose concerne entre 1,5 et 2,5 millions de femmes (1). Bien qu'elle soit considérée comme une maladie bénigne au sens médical n'engageant pas le pronostic vital, elle peut être extrêmement douloureuse, invalidante et constituer un handicap invisible.

A. Symptômes et retentissement clinique

1. Les douleurs pelviennes chroniques

Les douleurs pelviennes chroniques représentent l'une des principales complications évolutives de l'endométriose. Elles peuvent persister en dehors des périodes menstruelles et associent souvent plusieurs mécanismes, incluant des composantes inflammatoires, neuropathiques et parfois nociplastiques.

Ces douleurs s'accompagnent fréquemment de manifestations digestives et de troubles fonctionnels intestinaux (TFI). La symptomatologie peut être variée et reste peu spécifique de l'endométriose, ces manifestations pouvant également être observées en l'absence de la maladie. Elles comprennent notamment :

- diarrhée, constipation ou alternance des deux ;
- ballonnements ;
- douleurs rectales ;
- flatulences ;
- inconfort abdominal diffus.

Les troubles fonctionnels intestinaux concernent 50 à 80 % des patientes atteintes d'endométriose (45). Leur reconnaissance et leur prise en charge sont donc essentielles afin d'améliorer la qualité de vie et de limiter la chronicisation de la douleur.

Une approche multidisciplinaire (gynécologique, gastro-entérologique, algologique, nutritionnelle et psychologique) est souvent nécessaire pour une prise en charge adaptée.

2. La dysurie et les troubles urinaires

Les troubles urinaires font partie des manifestations possibles de l'endométriose, notamment en cas d'atteinte vésicale ou d'endométriose pelvienne profonde.

Ils peuvent se traduire par :

- une dysurie (miction douloureuse ou difficile),
- des brûlures urinaires,
- une pollakiurie,
- voire des douleurs pelviennes majorées lors du remplissage vésical.

Ces symptômes sont retrouvés chez environ 25 % des patientes (45).

Une évaluation spécialisée est recommandée, avec orientation vers des urologues référents en endométriose, afin d'adapter la prise en charge et de rechercher une éventuelle atteinte infiltrante des voies urinaires.

3. La dyspareunie profonde

La dyspareunie observée dans l'endométriose est le plus souvent profonde, survenant lors des rapports sexuels avec pénétration. Cette douleur résulte en grande partie de la perte de mobilité des tissus pelviens affectés par les lésions infiltrantes et les adhérences. Les atteintes nerveuses induisent, par des mécanismes réflexes, une hypertonie et une contracture musculaire, réduisant la souplesse des tissus et générant une douleur à la mobilisation.

Elle peut également se traduire par une appréhension des rapports sexuels, une diminution du désir et un retentissement significatif sur la vie intime et les relations personnelles.

Une prise en charge globale, incluant traitement médical, kinésithérapie pelvi-périnéale et accompagnement sexologique, peut être nécessaire.

B. Retentissement personnel

1. Impact sur la vie intime et relationnelle

L'endométriose peut profondément affecter la vie affective et sexuelle :

- près de 7 femmes sur 10 rapportent une diminution du désir et de la libido ;
- près de 6 sur 10 s'abstiennent de rapports sexuels pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois ;
- Un quart des conjoints déclarent avoir fréquemment renoncé aux rapports en raison des douleurs de leur partenaire.

Ces difficultés peuvent altérer l'équilibre du couple et la santé mentale des deux partenaires (46).

2. Retentissement et qualité de vie

Bien que l'endométriose soit une pathologie bénigne au sens pronostique, son retentissement fonctionnel peut être majeur. La douleur chronique, la fatigue persistante et l'imprévisibilité des symptômes altèrent profondément le bien-être physique, psychologique et social, constituant pour de nombreuses patientes un véritable handicap invisible.

Les conséquences de l'endométriose s'étendent à l'ensemble des sphères de la vie. Sur le plan personnel et conjugal, les dyspareunies, la douleur pelvienne et les difficultés liées à l'infertilité peuvent fragiliser les relations intimes. Sur le plan psychologique, anxiété et dépression sont fréquemment rapportées. Selon les données disponibles, 58 % des patientes signalent une augmentation du stress (47). Ce stress chronique pourrait, à son tour, maintenir un état pro-inflammatoire favorisant l'exacerbation de la douleur, établissant ainsi un cercle vicieux douleur–stress–inflammation.

L'impact sur la vie socioprofessionnelle est également notable. L'endométriose peut entraver la scolarité, la formation et l'insertion professionnelle. L'enquête EndoVie, menée en 2020 sur plus de 1 500 femmes, rapporte que 65 % des participantes décrivent un effet négatif sur leur

activité professionnelle, principalement en raison de la douleur, de la fatigue et de troubles de la concentration (48). Près de 50 % ont réduit leur temps de travail et, dans les formes sévères, les absences répétées peuvent conduire à une perte d'emploi. Les métiers impliquant une station debout prolongée ou des déplacements fréquents apparaissent particulièrement difficiles à maintenir.

Ainsi, l'évaluation du retentissement sur la qualité de vie constitue une dimension essentielle de la prise en charge, justifiant une approche globale, multidisciplinaire et centrée sur la patiente.

C. Retentissement sociétal

1. Impact économique

Le poids économique de l'endométriose est considérable. En France, les coûts directs de prise en charge (consultations, examens, traitements, hospitalisations) et les coûts indirects liés à la perte de productivité et aux arrêts de travail sont estimés à près de 10 milliards d'euros par an (1).

2. Réponse institutionnelle : stratégie nationale

Face à cet enjeu majeur de santé publique, la France a mis en place une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose (1) articulée autour de trois axes prioritaires :

1. Placer la France à l'avant-garde de la recherche et de l'innovation.
2. Garantir un diagnostic rapide et un accès équitable à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire.
3. Informer, former et sensibiliser la société et les professionnels de santé.

D. L'endométriose en tant que trouble de la fertilité

Les troubles de la fertilité concernent 30 à 40 % des femmes atteintes d'endométriose. À l'inverse, parmi les femmes consultant pour infertilité, la proportion d'endométriose rapportée varie largement selon les études, estimée entre 20 et 68 %.

Chez les patientes présentant une endométriose confirmée, la fertilité par cycle est nettement réduite, estimée entre 2 et 10 %, comparativement à 25–30 % chez les couples fertiles au cours des trois premiers cycles d'exposition. Après une intervention chirurgicale pour endométriose, environ la moitié des grossesses se réalisent de manière spontanée, tandis que l'autre moitié nécessite le recours à une procréation médicalement assistée (PMA).

De manière générale, les mécanismes sous-jacents à l'infertilité sont multiples et souvent intriqués, pouvant affecter l'ensemble des étapes de la reproduction :

- troubles de l'ovulation ;
- altération de la qualité ovocytaire ;
- anomalies de la motilité des spermatozoïdes ;
- altérations de l'ADN des gamètes (ovocyte et spermatozoïdes) ;
- troubles de la fécondation et de la nidation ;
- environnement péritonéal inflammatoire défavorable.

1. Mécanismes physiopathologiques de l'infertilité associée à l'endométriose

L'endométriose est associée à plusieurs mécanismes physiopathologiques pouvant altérer la fertilité. Comme illustré sur la figure 14, trois processus principaux sont impliqués : le stress oxydant, l'inflammation chronique et les déséquilibres hormonaux, notamment l'hyperœstrogénie et la résistance à la progestérone.

Mécanismes de l'infertilité

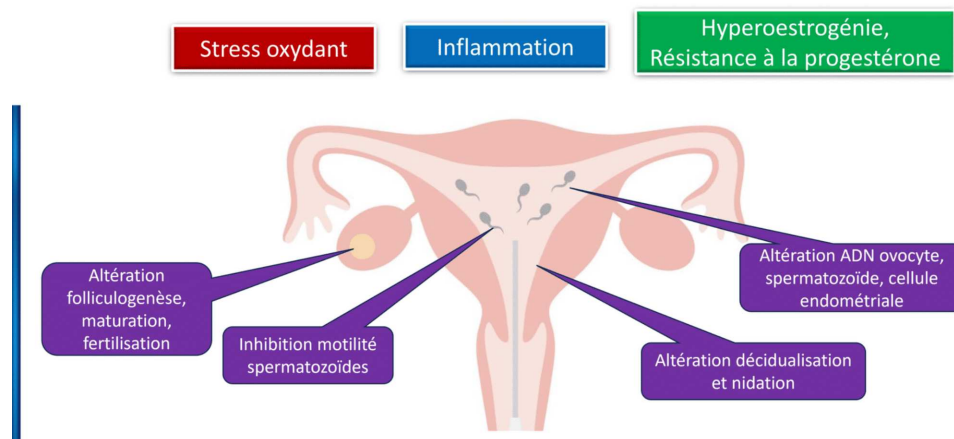


Figure 14 : Les différents mécanismes impliqués dans l'infertilité associée à l'endométriose (13)

Le stress oxydant, caractérisé par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène, joue un rôle majeur dans l'altération de la fonction reproductive. Il peut provoquer des lésions cellulaires et altérer l'ADN des gamètes ainsi que des cellules endométriales, affectant notamment les ovocytes, les spermatozoïdes et l'endomètre. Ces perturbations compromettent la qualité embryonnaire et réduisent les probabilités de conception. Par ailleurs, le stress oxydatif interfère avec la folliculogénèse, la maturation ovocytaire et le processus de fécondation.

L'inflammation chronique constitue un autre mécanisme clé de l'infertilité associée à l'endométriose. L'élévation locale de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs immunitaires modifie l'environnement pelvien et utérin, pouvant inhiber la motilité des spermatozoïdes et altérer leur capacité à atteindre l'ovocyte. Cette inflammation perturbe également les interactions gamétiques et compromet les conditions nécessaires à la fécondation.

Enfin, les déséquilibres hormonaux, caractérisés par une hyperœstrogénie relative et une résistance à la progestérone, contribuent de manière significative à l'altération de la réceptivité endométriale. La résistance à la progestérone entraîne une perturbation de la décidualisation de l'endomètre, processus indispensable à l'implantation embryonnaire. Cette anomalie conduit à une altération de la nidation et contribue à la diminution des taux de grossesse chez les patientes atteintes d'endométriose.

L'endométriose peut compromettre la fertilité par plusieurs autres mécanismes. L'inflammation péritonéale et les dérèglements endocriniens modifient l'environnement folliculaire, perturbent la fonction ovarienne et peuvent réduire la compétence ovocytaire (2).

Des études menées chez des femmes ayant recours à la fécondation in vitro ont montré :

- une réserve ovarienne et un rendement ovocytaire plus faibles chez les patientes atteintes d'endométriose comparées à d'autres causes d'infertilité ;
- un impact localisé : le rendement ovocytaire est réduit dans les ovaires touchés, mais pas dans les ovaires contralatéraux non atteints, par rapport à des ovaires de femmes sans endométriose (49).

Par ailleurs, bien que cela ne soit pas formellement prouvé, la distorsion anatomique et les adhérences engendrées par l'endométriose semblent limiter les chances de conception naturelle (2).

Ainsi, l'infertilité associée à l'endométriose résulte d'une combinaison de mécanismes impliquant des altérations ovocytaires, spermatiques et endométriales, affectant à la fois la fécondation et l'implantation embryonnaire.

E. L'évolution de la maladie et les complications

L'endométriose est une maladie chronique qui, en plus de ses symptômes classiques, peut évoluer et entraîner des complications à long terme. Comprendre les mécanismes biologiques reliant les cellules endométriosiques aux cellules cancéreuses permet d'évaluer les risques potentiels et d'adapter la surveillance clinique.

1. Cellule endométriosique et cellule cancéreuse

a. Différences entre cellules endométriosiques et cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses se distinguent par un potentiel de réplication illimité et une prolifération anarchique. En l'absence de traitement, leur évolution peut engager le pronostic vital.

À l'inverse, les cellules endométriosiques restent morphologiquement proches de cellules normales. Bien qu'elles puissent être résistantes et prolifératives, elles ne forment pas de masse tumorale expansive. Elles entraînent cependant fibrose, inflammation et adhérences. Ainsi, l'endométriose non traitée n'est pas une maladie mortelle au sens médical du terme (50).

b. Similitudes entre cellules endométriosiques et cellules cancéreuses

Certaines caractéristiques biologiques rapprochent toutefois l'endométriose des processus tumoraux :

- prolifération cellulaire accrue ;
- adhésion et dissémination des cellules ;
- résistance à l'apoptose ;
- invasion tissulaire associée à une néo-angiogenèse.

Ces mécanismes expliquent la capacité des lésions endométriosiques à coloniser des sites à distance, mimant certains aspects des métastases.

c. Endométriose et risque oncologique

Les lésions d'endométriose peuvent héberger des mutations oncogènes. Une cellule endométriosique peut, dans de rares cas, évoluer vers une cellule cancéreuse par accumulation progressive de mutations génétiques et d'altérations épigénétiques, associées à des modifications morphologiques et architecturales du tissu.

Ce risque reste globalement faible, mais il est reconnu, en particulier au niveau ovarien.

L'endométriose est considérée comme un facteur précurseur possible du cancer épithélial ovarien, en particulier des formes endométrioides et à cellules claires (14).

Plusieurs mécanismes moléculaires ont été identifiés :

- mutations de gènes impliqués dans le métabolisme et la détoxification (GALT, GSTM)
- inactivation précoce du gène suppresseur de tumeur PTEN, impliquée dans le carcinome endométrioides ovarien.

Par ailleurs, certaines données suggèrent que l'hystérectomie chez les femmes atteintes d'endométriose pourrait réduire le risque ultérieur de cancer de l'ovaire (51).

Ainsi, bien que l'endométriose soit une maladie bénigne, elle partage certains mécanismes biologiques avec les processus tumoraux et peut, dans de rares cas, s'inscrire dans une évolution vers des formes malignes, principalement ovariennes. Une surveillance adaptée reste donc essentielle.

Le cancer ovarien n'est pas le seul risque associé à l'endométriose. Bien que cette dernière n'augmente pas le risque global de cancer de manière généralisée, certaines études populationnelles montrent une augmentation statistiquement significative du risque pour certains cancers (52,53), notamment :

- tumeurs endocrines,
- cancer du rein,
- cancer de la thyroïde,
- tumeurs cérébrales,
- mélanome malin,
- cancer du sein,
- lymphome non hodgkinien.

Ce risque pourrait s'expliquer par un terrain biologique commun : hyperœstrogénie, résistance à la progestérone, inflammation chronique et stress oxydatif (54).

2. Cellule endométriosique, auto-immunité et thyroïde

De nombreuses études suggèrent une association entre l'endométriose et les maladies auto-immunes, dont la prévalence est augmentée chez les patientes atteintes d'endométriose.

Le risque de comorbidités auto-immunes concerne notamment :

- lupus érythémateux disséminé,
- sclérodermie,
- syndrome de Sjögren,
- polyarthrite rhumatoïde,
- troubles auto-immuns thyroïdiens,
- maladie de Crohn et autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- maladie cœliaque,
- sclérose en plaques,
- maladie d'Addison.

Cette association pourrait s'expliquer par des mécanismes communs : dérégulation immunitaire, inflammation chronique, altérations hormonales et susceptibilité génétique. Un lien particulier semble exister entre auto-immunité thyroïdienne et endométriose (16). L'hypothyroïdie est plus fréquente chez les femmes atteintes d'endométriose, et les troubles thyroïdiens sont associés à des formes plus sévères de la maladie.

Il apparaît donc essentiel de veiller à un équilibre optimal de la fonction thyroïdienne, avec une exploration complète comprenant au minimum :

- TSH, T3, T4,
- statut en zinc et sélénium,
- vitamines D et A, iodurie.

L'endométriose dépasse largement le cadre d'une pathologie gynécologique bénigne. Elle représente un enjeu sociétal, économique et médical majeur, en raison de son impact sur la qualité de vie, la fertilité, la santé mentale et les comorbidités associées.

Son évolution peut s'accompagner de douleurs chroniques invalidantes, de complications organiques, d'un risque accru de certaines pathologies auto-immunes et, plus rarement, de transformations malignes, notamment ovariennes.

Ainsi, l'endométriose doit être envisagée comme une maladie systémique multifactorielle, nécessitant une prise en charge globale, multidisciplinaire et personnalisée.

V. PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET ALTERNATIVE EN FRANCE

D'un point de vue thérapeutique, les recommandations insistent sur la nécessité d'induire une aménorrhée par un traitement hormonal afin de limiter le reflux menstruel rétrograde et de freiner l'apparition de nouvelles lésions (34). La diminution des saignements contribue également à réduire l'inflammation locale et la composante nociceptive de la douleur.

Par ailleurs, une information précoce concernant la préservation de la fertilité (congélation ovocytaire) doit être proposée, notamment chez les jeunes femmes présentant des formes sévères ou évolutives.

Les médecins se veulent rassurants : dans environ un tiers des cas, l'endométriose peut stagner, voire régresser, spontanément sous traitement médical ou chirurgical, en particulier dans les formes superficielles. Toutefois, certaines patientes évoluent vers des formes sévères nécessitant une prise en charge multidisciplinaire spécialisée.

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de l'endométriose. Les stratégies thérapeutiques visent principalement à :

- réduire la douleur,
- limiter la progression des lésions,
- préserver ou restaurer la fertilité (36).

Le choix thérapeutique repose sur plusieurs critères (6) :

- sévérité, cyclicité ou chronicité des symptômes ;
- type et localisation des lésions ;
- intensité et mécanisme de la douleur ;
- âge de la patiente ;
- projet de grossesse ;
- retentissement global sur la qualité de vie.

En décembre 2017, la HAS a publié des recommandations de bonne pratique concernant le traitement médical et chirurgical de l'endométriose (6). Des centres experts pluridisciplinaires ont également été labellisés dans plusieurs villes françaises afin d'optimiser le parcours de soins (6).

La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose, publiée en 2022 par le Ministère des Solidarités et de la Santé (1), renforce cette organisation en structurant l'accès aux soins, la recherche et la formation des professionnels.

La reconnaissance du caractère mixte de la douleur (nociceptive, neuropathique et nociplastique) favorise aujourd'hui une approche personnalisée, multimodale et interdisciplinaire (2), pouvant associer :

- traitements hormonaux,
- antalgiques et anti-inflammatoires,
- neuromodulateurs,
- chirurgie d'exérèse des lésions,

- approches non médicamenteuses (kinésithérapie pelvienne, soutien psychologique, thérapies complémentaires).

Cette vision globale permet d'adapter la prise en charge à chaque patiente, en tenant compte de la complexité biologique et du retentissement multidimensionnel de la maladie.

A. Prise en charge de la douleur endométriosique

La prise en charge de la douleur d'origine nociceptive repose essentiellement sur les antalgiques classiques, tels que le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et, dans certains contextes, les opioïdes. Ainsi, la douleur nociceptive constitue un mécanisme clé de la symptomatologie douloureuse de l'endométriose, bien qu'elle coexiste fréquemment avec des composantes neuropathiques et centrales.

Il convient de souligner que les douleurs liées à l'endométriose sont fréquemment mixtes, associant des composantes nociceptives, neuropathiques et nociplastiques. La stratégie thérapeutique doit donc être individualisée, en fonction de l'ancienneté des symptômes et du retentissement fonctionnel. Les recommandations sont classées en grades A, B et C selon la solidité des preuves scientifiques : le grade A correspond à un niveau de preuve élevé, le grade B à des données intermédiaires et le grade C à des avis d'experts ou données limitées. Ces niveaux de recommandation permettent de hiérarchiser les options thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose.

1. Les traitements antalgiques de référence

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et médicaments neuromodulateurs

Les AINS peuvent être utiles dans la prise en charge des crises douloureuses, notamment en cas de dysménorrhées ou de poussées inflammatoires (2). Ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines, impliquées dans les phénomènes inflammatoires et douloureux. Toutefois, leur efficacité reste essentiellement symptomatique et ils ne modifient pas l'évolution de la maladie.

En présence d'une douleur chronique persistante, en particulier lorsqu'une composante neuropathique est suspectée, des médicaments neuromodulateurs peuvent être proposés. Parmi eux :

- les antidépresseurs tricycliques (ex : amitriptyline),
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ex : duloxétine),
- les anticonvulsivants (ex : gabapentine, prégabaline).

Ces traitements sont parfois utilisés dans la douleur liée à l'endométriose, bien que les preuves scientifiques spécifiques à cette indication restent limitées (2).

Contrairement aux anti-inflammatoires classiques, ils ciblent la modulation de la transmission des signaux douloureux au niveau du système nerveux central. Ils s'intègrent ainsi dans une stratégie spécifique aux douleurs chroniques comportant une composante neuropathique ou centrale, souvent rencontrées chez les patientes présentant des formes évoluées ou de longue durée de la maladie.

La prescription doit être individualisée et progressive, avec un suivi attentif des effets indésirables, dans le cadre d'une approche globale et multimodale de la prise en charge de la douleur.

b. Les autres antalgiques

Antalgiques (ex. : paracétamol, tramadol, néfopam)

À ce jour, les données scientifiques sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité du paracétamol ainsi que des autres antalgiques de palier I et les opioïdes de palier II dans la prise en charge spécifique des douleurs liées à l'endométriose.

En revanche, lorsqu'une composante neuropathique de la douleur est identifiée, celle-ci doit faire l'objet d'une prise en charge adaptée et spécifique, idéalement dans le cadre d'une consultation spécialisée en algologie (Grade C).

2. Les stratégies thérapeutiques hormonales

En première intention, le traitement hormonal vise à supprimer les menstruations, réduisant ainsi la stimulation hormonale des lésions endométriosiques (2,3). Les options les plus courantes incluent :

- Contraceptifs combinés (œstrogènes et progestatif),
- Progestatifs seuls,
- Analogues de la GnRH (hormone de libération de la gonadotrophine).

Ces traitements permettent de diminuer les douleurs menstruelles et pelviennes, de stabiliser les lésions, et parfois de réduire légèrement leur volume. Cependant, ils ne permettent pas d'éliminer totalement les lésions et les symptômes réapparaissent après l'arrêt du traitement (3).

Il est important de noter que :

- Tous les traitements hormonaux peuvent entraîner des effets secondaires (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, prise de poids, etc.),
- Leur effet contraceptif peut être indésirable si la patiente souhaite concevoir.

Ainsi, la prescription doit être personnalisée, en fonction de l'intensité des symptômes, de l'âge et du projet de fertilité de la patiente comme cela est décrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : Présentation des médicaments ou dispositifs médicaux utilisés en première ou seconde intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse

Place dans la stratégie thérapeutique	Médicaments/dispositifs médicaux recommandés
Première intention	• La contraception par œstroprogestatifs • Le Système Intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg (effets androgéniques)
Deuxième intention	• La contraception microprogestative orale au désogestrel • L'implant à l'étonogestrel • Les GnRHa en association à une add-back thérapie (œstrogènes+progestatif) recommandée par l'AMM • Le diénogest • Ryeqo® (rélugolix/œstradiol/acétate de noréthistérone)

GnRHa : Les analogues de la gonadolibérine

a. L'intérêt des contraceptifs

Les contraceptifs hormonaux constituent le traitement de première intention dans la prise en charge de l'endométriose, conformément aux recommandations de la HAS. Leur objectif principal est d'inhiber l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien afin de réduire la production d'œstradiol par les ovaires, privant ainsi les lésions endométriosiques de leur principale stimulation hormonale et contribuant à la diminution des douleurs.

Les contraceptifs œstroprogestatifs, notamment sous forme de pilules microdosées, sont largement utilisés, en particulier en schéma continu, permettant de limiter les menstruations et les douleurs associées. Toutefois, l'éthinylestradiol qu'ils contiennent peut activer les récepteurs œstrogéniques des lésions, d'autant que celles-ci sont capables de produire localement de l'œstradiol via l'aromatase.

Les contraceptifs progestatifs représentent une alternative intéressante, notamment chez les patientes présentant une contre-indication aux œstrogènes. Ils n'apportent pas d'œstrogènes exogènes et induisent une atrophie de l'endomètre, bien qu'ils n'assurent pas toujours un blocage complet de l'axe ovarien, laissant persister une production résiduelle d'œstrogènes endogènes.

L'efficacité de ces traitements dépend du profil physiopathologique des patientes. Chez certaines, notamment lorsque les lésions sont faiblement œstrogéno-dépendantes, la contraception hormonale permet un bon contrôle des symptômes. En revanche, chez d'autres présentant des lésions fortement œstrogéno-dépendantes et actives, la réponse thérapeutique peut être insuffisante.

Il convient de rappeler que les œstrogènes exercent des effets pro-inflammatoires et pro-prolifératifs, contribuant à la progression des lésions, ce qui peut limiter l'efficacité des contraceptifs contenant une composante œstrogénique dans certains profils de patientes.

Malgré leur place en première intention, les contraceptifs hormonaux ne permettent pas toujours un contrôle optimal des symptômes, en particulier chez les patientes présentant des lésions fortement œstrogéno-dépendantes ou une réponse insuffisante au traitement. Dans ce contexte, le recours à des progestatifs spécifiquement indiqués dans l'endométriose, tels que le dienogest, constitue une alternative thérapeutique de seconde intention.

b. Le dienogest

(i). Mode d'action

Le dienogest est un progestatif utilisé dans le traitement de l'endométriose, administré en prise continue à la dose de 2 mg/jour.

Sa prise entraîne un environnement hyperprogestatif et modérément hypoestrogénique, responsable :

- d'une inhibition des effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre eutopique et ectopique,
- d'une décidualisation initiale du tissu endométriosique,
- puis d'une atrophie progressive des lésions d'endométriose (55).

À la dose de 2 mg, le dienogest inhibe l'ovulation chez la majorité des patientes. Toutefois, les spécialités à base de dienogest indiquées dans l'endométriose ne doivent pas être considérées comme des contraceptifs, et une contraception complémentaire peut être nécessaire selon le contexte clinique. En plus de ses effets centraux (inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien), le dienogest possède également des effets locaux sur les lésions endométriosiques (56) :

- effet anti-prolifératif,
- effet anti-inflammatoire,
- effet anti-angiogénique.

(ii). Efficacité démontrée sur la douleur associée à l'endométriose

Selon les recommandations de la HAS, le dienogest est recommandé en seconde intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse.

À ce jour, il s'agit du seul traitement hormonal disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans l'indication des lésions et douleurs liées à l'endométriose.

Plusieurs études cliniques reprises dans une revue de la littérature et soumises à une méta-analyse (57) ont démontré que le dienogest prescrit après une chirurgie, permet :

- une réduction significative des douleurs pelviennes chroniques,
- une diminution des dysménorrhées et des dyspareunies,
- une amélioration de la qualité de vie des patientes.

Son efficacité est observée dès les premiers mois de traitement et peut être maintenue lors d'une utilisation prolongée, sous surveillance médicale.

(iii). Les spécialités indiquées dans l'endométriose

Dans l'indication de l'endométriose, le diénogest est utilisé seul, sans association œstroprogestative.

Actuellement, les spécialités disponibles en France sont :

- Endovela® 2 mg
- Dimetrum® 2 mg
- Sawis® 2 mg
- Erynja® 2 mg
- Dienogest laboratoires majorelle® 2mg
- Visanne® 2mg

Ces spécialités contiennent toutes 2 mg de diénogest, administrés en prise continue quotidienne. Le choix entre ces spécialités repose principalement sur des considérations de tolérance individuelle, de disponibilité et de prise en charge.

Le diénogest est globalement bien toléré, mais son utilisation nécessite une vigilance particulière en raison d'effets indésirables potentiels, notamment un risque accru de méningiome, en particulier lors d'expositions prolongées ou à fortes doses. Le méningiome est une tumeur le plus souvent bénigne des méninges, dont la croissance peut être influencée par ce progestatif, justifiant une évaluation du rapport bénéfice/risque et une surveillance adaptée.

c. Ryego®

(i). Indications

Ryego® 40 mg / 1 mg / 0,5 mg est une spécialité indiquée chez les femmes adultes en âge de procréer, dans le traitement symptomatique de l'endométriose, chez les patientes ayant un antécédent de traitement médical ou chirurgical pour cette pathologie (58). Il s'agit d'une option thérapeutique destinée aux formes symptomatiques persistantes ou récidivantes.

(ii). Principes actifs

Ryego® associe trois principes actifs dans une combinaison fixe :

- Rélugolix (40 mg) : antagoniste non peptidique des récepteurs de la GnRH, entraînant une suppression rapide et réversible de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes ;
- Estradiol (1 mg) : œstrogène utilisé ici à faible dose dans une logique d'add-back therapy, ce qui correspond à l'ajout d'une hormonothérapie à un traitement par analogues de la GnRH pour prévenir les effets indésirables liés à l'hypoœstrogénie ;
- Acétate de noréthistérone (0,5 mg) : progestatif de synthèse, permettant de protéger l'endomètre et de stabiliser l'équilibre hormonal.

Cette association vise à maintenir un contrôle efficace des douleurs tout en réduisant les effets secondaires liés à une suppression œstrogénique complète.

(iii). Intérêts dans l'endométriose

Les études cliniques de phase III SPIRIT 1 et SPIRIT 2, contrôlées *versus* placebo, ont démontré que Ryeqo® était supérieur au placebo sur les deux co-critères principaux : les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non menstruelles (59,60). Le service médical rendu a été jugé important par la Commission de Transparence de la HAS dans cette indication. Toutefois, l'évaluation n'a pas retenu d'amélioration du service médical rendu, ce qui signifie qu'aucun progrès thérapeutique majeur n'a été démontré par rapport aux alternatives existantes.

Le traitement doit être :

- instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'endométriose,
- précédé d'un examen clinique rigoureux : recherche d'antécédents personnels et familiaux (notamment thrombo-emboliques), mesure de la pression artérielle, exclusion d'une grossesse et des contre-indications.

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas.

Ryeqo® possède des propriétés contraceptives : après au moins un mois d'utilisation, l'ovulation est inhibée, assurant une contraception efficace. L'utilisation concomitante d'un contraceptif hormonal est contre-indiquée. Ce traitement constitue donc une alternative intéressante dans une stratégie personnalisée, en particulier chez les patientes nécessitant une suppression hormonale contrôlée avec limitation des effets liés à l'hypoestrogénie.

B. Prise en charge de l'endométriose profonde sous-péritonéale

En cas d'endométriose profonde sous-péritonéale, forme sévère de la maladie, la prise en charge thérapeutique s'articule principalement autour de la chirurgie et de l'hormonothérapie, visant à réduire les lésions et donc à soulager indirectement la douleur.

1. Les stratégies thérapeutiques

Comme précédemment décrit, les recommandations comportent une approche chirurgicale ainsi que des traitements médicaux (Tableau 6).

Les recommandations HAS proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve ;
- En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts.

Tableau 6 : Présentation des médicaments ou dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de l'endométriose profonde

Place dans la stratégie thérapeutique	Médicaments/ dispositifs médicaux recommandés
Première intention	Traitement chirurgical (grade A)
Première intention	Traitement médical antigonadotrope (grade A) : • Progestatifs en continu (ex: dienogest en première ligne médicamenteuse actuelle)
Deuxième intention	• Les analogues de la GnRH (grade A) : effets secondaires osseux (en rapport avec l'hypo-oestrogénie qu'ils induisent. Recommandés en association avec une add-back therapy (accord professionnel)

2. Les analogues de la GnRH injectables à libération prolongée

Les agonistes de la GnRH (GnRHa) occupent une place importante dans la prise en charge hormonale de l'endométriose. Ils sont recommandés en seconde intention dans l'endométriose douloureuse en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements hormonaux de première ligne (grade C). Ils peuvent toutefois être proposés en première intention dans certaines formes d'endométriose profonde sous-péritonéale (45).

a. Mécanisme d'action

Les GnRHa agissent par modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Dans une phase initiale, dite « flare-up » (ou explosion), la stimulation des récepteurs hypophysaires entraîne une augmentation transitoire de la sécrétion de FSH, de LH et d'oestradiol, pouvant s'accompagner d'une exacerbation temporaire des symptômes.

En cas d'administration continue, ces récepteurs sont ensuite internalisés et désensibilisés, conduisant à une chute marquée des taux de FSH et de LH. Il en résulte une suppression profonde de la sécrétion ovarienne d'oestrogènes, induisant un état d'hypoestrogénie comparable à une ménopause artificielle. Cette mise au repos hormonale permet une diminution significative des douleurs et une régression des lésions endométriosiques.

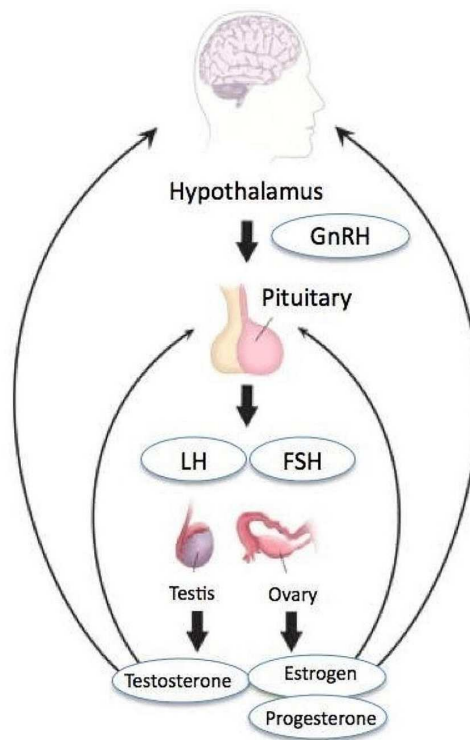


Figure 15 : Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO) chez la femme. Adapté de Servier Medical Art

La figure 15 illustre la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien : l'hypothalamus sécrète la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) de façon pulsatile, stimulant l'hypophyse antérieure à libérer la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante), qui agissent sur les ovaires pour induire la production d'œstrogènes et de progestérone. Ce système de rétrocontrôle est fondamental dans le cycle menstruel et constitue la cible physiologique des analogues de la GnRH, qui par administration continue induisent une désensibilisation hypophysaire et une suppression de la stéroïdogénèse ovarienne, réduisant ainsi la stimulation œstrogénique des lésions d'endométriose (61).

b. Modalités d'utilisation et règles de prescription

L'utilisation des GnRHa doit être limitée dans le temps et encadrée par une surveillance clinique rigoureuse.

Les agonistes de la GnRH (GnRHa) ne doivent pas être prescrits avant l'âge de 16 ans et, la durée maximale de traitement est de 12 mois selon l'AMM. Une **add-back thérapie** (ou thérapie additive) est recommandée (grade B) : elle consiste en l'administration d'une faible dose d'œstrogènes et/ou de progestatifs afin de limiter les effets indésirables liés à l'hypoestrogénie, tels que les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale ou les troubles de l'humeur, et de prévenir la perte de densité minérale osseuse, contribuant ainsi à améliorer la tolérance et la qualité de vie des patientes.

L'utilisation des GnRHa n'est pas recommandée en postopératoire dans le seul objectif de prévenir la récurrence d'un endométriome (grade B), en raison notamment du risque osseux. Leur prescription en première intention chez l'adolescente n'est pas non plus indiquée (grade B). En revanche, dans le cadre d'une fécondation *in vitro* (FIV), un prétraitement par agonistes de

la GnRH avant stimulation ovarienne est recommandé (grade B), afin d'optimiser la réponse ovarienne et les résultats reproductifs.

c. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables observés sont principalement liés à l'hypoestrogénie induite : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à un épisode dépressif, et diminution de la densité minérale osseuse en cas d'utilisation prolongée. Ces manifestations sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement, avec une normalisation progressive des taux hormonaux.

Les contre-indications incluent l'hypersensibilité à la substance active, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients, ainsi que les antécédents de réactions anaphylactiques à la GnRH synthétique.

Chez la femme, la grossesse (avérée ou suspectée), l'allaitement et les saignements vaginaux non diagnostiqués constituent également des contre-indications.

d. Les spécialités indiquées

Les principales molécules utilisées dans l'endométriose sont :

- la leuproréline (Zeulide® 3,75 mg),
- la triptoréline (Décapeptyl® entre 3 mg et 11,5 mg).

3. Les médicaments actuellement non recommandés

a. Le danazol

Le danazol est un dérivé synthétique antigonadotrope utilisé historiquement dans le traitement de l'endométriose. Il agit par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, entraînant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines et des œstrogènes, responsable d'un effet atrophique sur les lésions endométriosiques (62).

Bien qu'il ait montré une efficacité sur les douleurs pelviennes, son utilisation est aujourd'hui très limitée en pratique clinique en raison de son profil d'effets indésirables important, notamment androgéniques, métaboliques et hépatiques.

Ainsi, le danazol n'est plus recommandé en première intention et ne s'intègre plus dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'endométriose profonde, étant désormais réservé à des situations exceptionnelles après échec des alternatives mieux tolérées.

b. Les antagonistes de la GnRH par voie orale

L'élagolix est un antagoniste oral des récepteurs de la GnRH ayant démontré, dans les essais cliniques, une efficacité sur les douleurs modérées à sévères associées à l'endométriose. Contrairement aux agonistes de la GnRH, il exerce une action antagoniste immédiate, sans phase initiale de « flare-up ».

Toutefois, son utilisation s'accompagne d'effets indésirables notables, notamment une augmentation du risque de déminéralisation osseuse liée à l'hypoestrogénie induite. Par ailleurs, les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes sont susceptibles de diminuer son

efficacité. Ainsi, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant toute la durée du traitement, ainsi que durant la semaine suivant son arrêt.

À ce jour, les données disponibles ne permettent pas de recommander l'élagolix en dehors d'essais cliniques, pour le traitement de l'endométriose douloureuse (Grade C). Il est actuellement disponible en Suisse et au Canada pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères liées à l'endométriose.

c. Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase, tels que le létrozole, occupent une place marginale dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose. Non recommandés en première ou deuxième intention, ils sont réservés aux formes sévères et réfractaires aux traitements conventionnels, en particulier après échec des progestatifs et des analogues de la GnRH. Leur utilisation, hors AMM, visent à bloquer la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes. Leur utilisation dans l'endométriose repose sur la réduction de l'imprégnation œstrogénique des lésions.

Cependant, afin d'éviter une stimulation ovarienne réflexe secondaire à la diminution des œstrogènes circulants, ces traitements doivent impérativement être associés à un blocage ovarien complet, obtenu par l'administration concomitante d'un œstroprogestatif, d'un progestatif seul ou d'un agoniste de la GnRH.

d. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)

Le raloxifène a fait l'objet d'évaluations cliniques dans l'endométriose. Néanmoins, certaines études ont suggéré une possible action pro-œstrogénique des SERM sur les lésions endométriosiques, susceptible d'expliquer un effet délétère observé avec le raloxifène.

Par conséquent, il est recommandé de ne pas prescrire de SERM en post-opératoire après une chirurgie d'endométriose (Grade B).

C. Traitement chirurgical de l'endométriose

La chirurgie constitue une option thérapeutique dans la prise en charge de l'endométriose lorsque le traitement médical est insuffisant ou inadapté. Elle est notamment indiquée en cas de douleurs persistantes malgré une prise en charge hormonale bien conduite, d'atteintes anatomiques sévères (endométriose profonde, localisation digestive ou urinaire), d'infertilité associée à des lésions mécaniques ou encore de complications (occlusion, atteinte urétérale) (63).

Les recommandations du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (64) et de la HAS–CNGOF (Haute Autorité de Santé et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) (34) considèrent la chirurgie comme une option thérapeutique susceptible de réduire la douleur associée à l'endométriose. Toutefois, les preuves scientifiques restent limitées : une revue Cochrane souligne l'incertitude quant à l'effet réel de la chirurgie laparoscopique sur la douleur et la qualité de vie, en raison de la qualité méthodologique jugée faible des études existantes (65).

Le principal objectif du traitement chirurgical est l'exérèse complète des lésions visibles, tout en préservant au maximum les organes et la fertilité lorsque cela est souhaité. Les formes profondes nécessitent fréquemment l'intervention d'une équipe multidisciplinaire spécialisée, incluant gynécologue, chirurgien digestif et urologue.

Il convient de rappeler que la chirurgie n'est pas curative au sens strict : un risque de récurrence demeure et des complications peuvent survenir. Elle doit donc s'inscrire dans une stratégie thérapeutique globale et individualisée, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, prenant en compte la symptomatologie, la localisation des lésions, les traitements antérieurs, le projet de grossesse et l'impact sur la qualité de vie.

1. Critères de choix du traitement chirurgical

Le choix d'un traitement chirurgical repose sur plusieurs éléments :

- l'intensité et la nature des douleurs,
- la sévérité et la localisation des lésions,
- l'efficacité et la tolérance des traitements antérieurs,
- les attentes de la patiente et son éventuel désir de grossesse.

2. Indications du traitement chirurgical

Le recours à la chirurgie dans l'endométriose peut être envisagé dans plusieurs situations :

- à visée diagnostique, afin de confirmer formellement une suspicion d'endométriose lorsque les examens complémentaires ne permettent pas d'établir le diagnostic avec certitude ;
- à visée thérapeutique, pour traiter une lésion d'endométriose objectivée ;
- dans le cadre de la prise en charge d'une infertilité associée à des lésions susceptibles d'altérer les mécanismes mécaniques ou anatomiques de la reproduction ;
- en cas de persistance ou de récurrence des symptômes, notamment douloureux, malgré un traitement médical hormonal adapté et bien conduit.

3. Techniques chirurgicales

La prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde repose principalement sur la laparoscopie. L'exérèse des lésions peut être effectuée selon différentes techniques et sa réussite doit être accompagnée d'une optimisation post-opératoire.

a. Chirurgie de l'endométriose superficielle

Pour les lésions péritonéales superficielles (< 1 mm d'épaisseur), le traitement repose sur leur destruction par vaporisation ou transformation thermique (électrocoagulation, énergie plasma ou laser). Elle n'est toutefois pas adaptée aux lésions infiltrantes plus profondes.

b. Chirurgie de l'endométriose profonde

Les lésions infiltrantes (> 1 mm), notamment sous-péritonéales, nécessitent une exérèse chirurgicale complète à l'aide de ciseaux, bistouri à ultrasons, énergie plasma ou laser. L'intervention peut être complexe en cas d'atteinte digestive, vésicale ou urétérale.

c. Chirurgie de l'endométriome

Avant toute intervention, une évaluation de la réserve ovarienne est indispensable, la chirurgie pouvant l'altérer, en particulier en cas d'endométriomes volumineux, bilatéraux ou récidivants.

Plusieurs techniques sont possibles :

- **Kystectomie** : exérèse de la paroi fibreuse du kyste. Cette technique est efficace, mais entraîne inévitablement la perte d'une partie du tissu ovarien sain, avec diminution potentielle de la réserve folliculaire.
- **Ablation ou vaporisation** : destruction localisée du tissu endométriosique à l'aide d'énergies ciblées, telles que le laser ou le plasma, permettant de limiter la diffusion thermique et de préserver au maximum le tissu ovarien.
- **Sclérothérapie (alcoolisation)** : instillation d'alcool à 95° dans le kyste pendant 10 à 15 minutes afin d'éradiquer la muqueuse interne, tout en minimisant l'impact sur l'ovaire adjacent.
- **Ponction - aspiration** : procédure réservée quasi exclusivement au contexte de la procréation médicalement assistée (PMA), visant à faciliter le prélèvement ovocytaire.

d. Chirurgie de l'adénomyose

Contrairement aux lésions extra-utérines, les foyers d'adénomyose ne peuvent être retirés de manière ciblée du myomètre.

Deux options existent :

- un traitement conservateur (curetage ou destruction ciblée) visant à réduire les symptômes tout en conservant l'utérus ;
- l'hystérectomie, traitement radical entraînant la disparition des hémorragies et une amélioration significative des douleurs, réservée aux femmes sans désir de grossesse.

e. Traitement de l'infertilité associée à l'endométriose

Lorsque l'endométriose s'accompagne d'infertilité, la prise en charge peut relever d'un parcours de PMA :

- insémination intra-utérine,
- fécondation in vitro,
- accueil d'embryon.

La stratégie est adaptée au profil de la patiente, à la réserve ovarienne et à la sévérité des lésions.

D. Recherche de nouveaux axes de traitement

Malgré les options médicales et chirurgicales actuellement disponibles, la prise en charge de l'endométriose demeure imparfaite, en raison des effets indésirables des traitements hormonaux, du risque de récurrence et de l'absence de stratégie curative définitive. Dans ce contexte, de nouvelles pistes thérapeutiques sont activement explorées.

Parmi les approches innovantes figurent le développement de ligands antagonistes sélectifs des récepteurs aux œstrogènes β (ER β), spécifiquement exprimés au sein des lésions endométriosiques. Cette stratégie viserait à cibler localement les foyers pathologiques tout en limitant les effets systémiques.

Les thérapies épigénétiques constituent un domaine de recherche prometteur, avec des travaux, notamment à l'École de médecine de Yale, explorant le rôle des microARN dans la régulation de l'expression génique impliquée dans l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse des lésions.

Par ailleurs, la modulation de l'immunité innée suscite un intérêt particulier, en particulier le profil fonctionnel des macrophages présents dans l'environnement lésionnel, dans l'optique de réorienter leur activité pour favoriser la régression des implants. Sur le plan génétique, le gène NPSR1 a récemment été identifié comme une cible non hormonale validée, présentant un intérêt potentiel pour le traitement des formes avancées (stades III et IV).

Des approches interventionnelles innovantes sont également en cours d'évaluation. L'étude ENDO-HIFU R2 examine l'efficacité de la thermo-ablation des lésions rectales par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), guidés par IRM, dans un protocole en double aveugle comparant le traitement actif à une procédure simulée.

Enfin, le rôle du microbiote fait l'objet de recherches croissantes. Des stratégies visant à moduler le microbiote bactérien, mais aussi le mycobiole et le virobiote, sont étudiées, en lien avec l'hypothèse d'une influence de la dysbiose sur la physiopathologie de l'endométriose. L'identification de nouveaux candidats médicaments bénéficie par ailleurs de plateformes de criblage innovantes, telles que celles développées par Endodiag, permettant une évaluation préclinique plus ciblée.

Pour résumer, le tableau 7 ci-dessous propose une synthèse des principales options thérapeutiques actuellement recommandées dans la prise en charge de l'endométriose, en fonction des différents types de lésions et des lignes de traitement.

Tableau 7 : Types d'endométriose et prise en charge thérapeutique

Types d'endométriose	Traitements première intention	Traitements deuxième intention	Traitement troisième intention
Endométriose superficielle (péritonéale)	- Contraception hormonale (pilule œstro-progestative en continu) ou DIU lévonorgestrel pour bloquer les règles et réduire la douleur. - AINS pour douleur aiguë	- Progestatifs seuls si inefficacité/contre-indication aux estro-progestatifs - GnRH analogues si douleurs persistantes malgré les traitements hormonaux.	Chirurgie conservatrice (laparoscopie) si douleur invalidante, infertilité, ou échec des options médicamenteuses.
Endométriose ovarienne (endométriome)	Contraception hormonale / DIU lévonorgestrel pour soulager douleur et freiner progression.	- Progestatifs prolongés. - GnRH analogues si douleurs importantes.	Chirurgie conservatrice (ablation/curage de l'endométriome) si infertilité associée ou volume important

Endométriose profonde infiltrante	Traitement hormonal similaire aux autres types	GnRH analogues si douleur sévère ou échec des 1 ^{res} lignes.	Chirurgie spécialisée multidisciplinaire (gynéco + digestif/ urologue) souvent recommandée en cas de symptômes majeurs ou complications.
Classification par gravité (stades ASRM I–IV)	Approche thérapeutique symptomatique plutôt que strictement stade-dépendante	Ajuster selon tolérance, désir de grossesse, retentissement clinique	Chirurgie plus fréquemment envisagée aux stades III–IV ou en cas d'inefficacité des traitements hormonaux.

E. Conseils complémentaires

Lorsque la patiente exprime des difficultés avec son traitement, des effets indésirables ou le souhait d'explorer d'autres approches, le pharmacien peut proposer un accompagnement complémentaire adapté à son profil et en accord avec son médecin référent.

Selon les préférences, les besoins et les convictions de chaque patiente, plusieurs stratégies complémentaires peuvent être envisagées : adaptation de l'hygiène alimentaire, optimisation du mode de vie, utilisation de dispositifs médicaux, interventions non médicamenteuses, ainsi que recours à la phytothérapie, l'aromathérapie ou la micronutrition.

Il convient toutefois de souligner que ces approches restent symptomatiques et ne constituent pas un traitement curatif de l'endométriose. Néanmoins, ces mesures peuvent contribuer à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie dans certaines situations.

Chaque patiente présentant un profil clinique singulier, l'accompagnement doit être individualisé. Le rôle du pharmacien est essentiel dans l'identification des besoins, l'adaptation des conseils et le suivi de leur efficacité.

1. Alimentation et hygiène de vie

De nombreuses données suggèrent que l'alimentation peut influencer la symptomatologie et la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose (66). Compte tenu du caractère chronique et inflammatoire de la maladie, l'adoption d'un **mode alimentaire à visée anti-inflammatoire** peut être pertinente.

L'objectif est de limiter les apports en aliments pro-inflammatoires et pro-oxydants, tout en favorisant ceux susceptibles de moduler favorablement l'inflammation et le stress oxydatif.

2. Aliments à privilégier

Parmi les aliments ou nutriments présentant un intérêt potentiel :

- Les acides gras polyinsaturés oméga-3, présents notamment dans les petits poissons gras (hareng, maquereau, sardine), certaines huiles végétales (colza, noix, bourrache)

et l'avocat exercent des effets anti-inflammatoires, antioxydants et antalgiques, justifiant leur intérêt dans la prise en charge nutritionnelle de l'endométriose.

- Les fruits et légumes, en particulier les légumes verts, riches en fibres, antioxydants et micronutriments.
- Une alimentation diversifiée de type « assiette arc-en-ciel », intégrant des végétaux de couleurs variées, afin d'optimiser l'apport en phytonutriments (67).

3. Aliments à éviter

Certaines catégories d'aliments sont associées, dans la littérature, à une majoration possible des symptômes inflammatoires :

- **Le gluten** : certaines patientes rapportent une amélioration symptomatique après réduction ou exclusion, bien que les bénéfices ne soient pas universels (68).
- **Les charcuteries et viandes transformées** (69).
- **Les viandes rouges**, dont une consommation élevée pourrait être associée à un risque accru ou à une aggravation des symptômes (69).

Ces recommandations doivent rester individualisées et ne pas conduire à des restrictions excessives sans accompagnement nutritionnel adapté.

4. Hydratation

Une hydratation suffisante participe au bon fonctionnement métabolique et peut contribuer indirectement à la régulation des processus inflammatoires.

Une attention peut également être portée à la qualité de l'eau de boisson. Certaines patientes choisissent d'utiliser des systèmes de filtration domestique afin de limiter l'exposition à certains contaminants environnementaux. Cette démarche peut s'intégrer dans une stratégie globale de réduction des perturbateurs endocriniens.

F. Éviter les perturbateurs endocriniens

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit les perturbateurs endocriniens comme des substances ou mélanges de substances, d'origine naturelle ou synthétique, étrangères à l'organisme, susceptibles d'altérer le fonctionnement du système endocrinien (70).

Compte tenu du caractère hormono-dépendant de l'endométriose, la réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens peut constituer une mesure complémentaire pertinente dans une approche globale (71).

1. Perturbateurs endocriniens et environnement domestique

Plusieurs mesures simples peuvent être proposées aux patientes :

- Limiter l'accumulation de poussières : aspirer régulièrement le logement afin de réduire la concentration de substances chimiques persistantes pouvant s'y déposer.
- Aérer quotidiennement (1 à 2 fois par jour) pour favoriser l'élimination des composés organiques volatils présents dans les textiles, meubles, rideaux ou revêtements.

- Éviter les contenants et ustensiles en plastique, susceptibles de contenir des bisphénols ou des phtalates → Privilégier des matériaux plus inertes comme le verre, l'inox ou le bois.
- Limiter l'usage d'ustensiles de cuisson à revêtement antiadhésif, en particulier s'ils sont détériorés → Préférer la fonte ou l'inox.
- Être attentive à la composition des cosmétiques, en évitant ceux contenant des parabènes, phtalates ou autres substances controversées.
- Simplifier les produits ménagers, en privilégiant des alternatives plus simples telles que le bicarbonate de soude, le vinaigre blanc ou le savon noir (72).

2. Perturbateurs endocriniens et alimentation

L'alimentation constitue également une source potentielle d'exposition (72).

Il peut être conseillé :

- De privilégier une alimentation issue de l'agriculture biologique, en particulier pour les fruits, légumes, céréales, légumineuses et épices, afin de réduire l'exposition aux résidus de pesticides.
- De limiter la consommation de gros poissons prédateurs (ex. thon, espadon), plus susceptibles de bioaccumuler certains contaminants (mercure, polluants organiques persistants) → Favoriser les petits poissons gras (sardines, maquereaux), présentant un meilleur profil nutritionnel et un moindre risque de bioaccumulation.

Ces recommandations doivent être présentées comme des mesures de réduction d'exposition, et non comme un traitement de l'endométriose.

L'objectif est d'inscrire ces conseils dans une démarche pragmatique et progressive, sans générer d'anxiété excessive ni imposer des contraintes irréalistes. L'accompagnement du pharmacien consiste à aider la patiente à identifier les changements les plus simples et les plus adaptés à son mode de vie.

G. Interventions alimentaires et nutritionnelles

Plusieurs travaux récents ont évalué l'intérêt des interventions nutritionnelles dans la prise en charge symptomatique de l'endométriose. Ces études mettent en évidence certains nutriments susceptibles d'agir sur les mécanismes impliqués dans la maladie, notamment le stress oxydatif, l'inflammation chronique et la modulation immunitaire (73).

Parmi les composés les plus étudiés figurent :

1. Les antioxydants

Le stress oxydatif jouant un rôle dans la physiopathologie de l'endométriose, certaines molécules antioxydantes ont été explorées :

- N-acétylcystéine (NAC) ;
- Acide alpha-lipoïque ;
- Vitamines antioxydantes notamment les vitamines C et E (et dans une moindre mesure la vitamine D) ;

- Polyphénols.

Ces substances pourraient contribuer à réduire l'inflammation locale et la prolifération cellulaire, bien que les niveaux de preuve restent variables selon les études.

2. Les polyphénols

Certains polyphénols font l'objet d'un intérêt particulier en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives :

- Curcumine retrouvée dans le curcuma,
- Quercétine dans les oignons, pommes et baies,
- Épigallocatechine gallate (EGCG) dans le thé vert,
- Resvératrol dans la peau des raisins rouges, le vin rouge et certaines baies et oléagineux.

Leur action potentielle porterait notamment sur la modulation des voies inflammatoires (NF-κB, cytokines pro-inflammatoires) et l'angiogenèse.

3. Les vitamines

Certaines vitamines semblent impliquées dans la régulation immunitaire et inflammatoire :

- Vitamine C,
- Vitamine D (rôle immuno modulateur particulièrement étudié),
- Vitamine E,
- Vitamine B9 (folates).

Une carence, en particulier en vitamine D, pourrait être associée à une majoration de l'inflammation ou des symptômes, bien que les données restent hétérogènes (74).

4. Les acides gras polyinsaturés oméga-3

Les oméga-3 issus des huiles de poissons sont étudiés pour leur capacité à moduler la synthèse des eicosanoïdes et à favoriser un profil anti-inflammatoire. Leur apport pourrait contribuer à réduire certaines douleurs pelviennes chez certaines patientes (75).

H. Les thérapies naturelles

L'endométriose est une maladie chronique inflammatoire et œstrogéno-dépendante, responsable de douleurs parfois sévères et invalidantes.

Chez les femmes ayant recours à un traitement antalgique, les classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées sont antalgiques (29%), anti-inflammatoires (21 %), antispasmodiques (14 %) (45). Cependant, l'utilisation répétée de ces traitements peut entraîner des effets indésirables digestifs, hépatiques ou rénaux.

Ainsi, des approches complémentaires, telles que la micronutrition et la phytothérapie, peuvent être intégrées aux traitements conventionnels afin de réduire la charge médicamenteuse et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Dans ce cadre, la prise en charge peut s'organiser

de manière globale et individualisée, en ciblant prioritairement la douleur, les spasmes pelviens et l'anxiété fréquemment associée à la chronicité des symptômes. Une attention particulière au système digestif permet également de soulager les troubles fonctionnels intestinaux souvent observés et de moduler l'inflammation de bas grade. Par ailleurs, des interventions visant à réduire l'inflammation et le stress oxydatif peuvent contribuer à atténuer la symptomatologie douloureuse, tandis que l'optimisation de la vascularisation pelvienne, notamment en cas de congestion, constitue un levier complémentaire pertinent.

Les approches médicales et chirurgicales actuelles présentent des limites pour une proportion importante de patientes, certaines recherchent des solutions complémentaires ou alternatives (76).

Plusieurs études ont évalué les bénéfices potentiels de compléments alimentaires, seuls ou associés à un traitement conventionnel, dans l'amélioration des symptômes (22,76).

Les effets indésirables rapportés sont généralement minimes, sous réserve d'une utilisation adaptée et encadrée.

Ces approches ne remplacent pas les traitements médicaux validés, mais s'intègrent dans une prise en charge globale, individualisée et multimodale, visant à améliorer durablement la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose.

1. Le PEA ou palmitoylethanolamide

Le palmitoylethanolamide (PEA) est un médiateur lipidique endogène appartenant à la famille des N-acyl-éthanolamines (NAE), comme l'anandamide (AEA). Synthétisé à partir de l'acide palmitique des membranes cellulaires en réponse à un stress, une lésion ou un processus inflammatoire, le PEA est considéré comme une molécule adaptative jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie.

Il interagit avec le système endocannabinoïde endogène (SCE), un réseau neuromodulateur impliqué dans la régulation de la douleur, de l'inflammation et de la réponse aux agressions.

Bien que son affinité directe pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 soit faible, le PEA potentialise l'action des endocannabinoïdes en limitant la dégradation de l'anandamide, notamment en inhibant l'enzyme FAAH (fatty acid amide hydrolase), ce qui permet de prolonger ses effets biologiques, augmente la disponibilité d'autres endocannabinoïdes et prolonge leur activité antalgique comme nous pouvons le voir dans la figure 16.

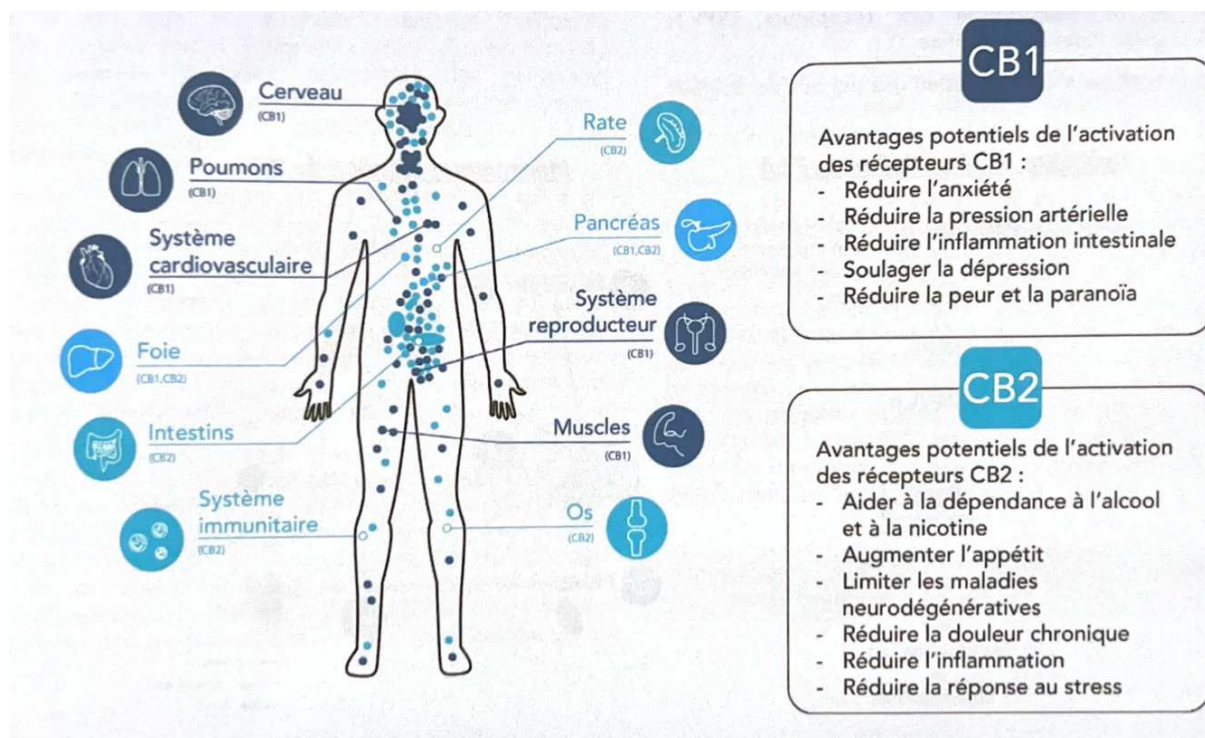


Figure 16 : Le système endocannabinoïde (23)

CB1 : récepteur central impliqué dans la modulation de la douleur et des fonctions neurologiques.

CB2 : récepteur périphérique impliqué dans la régulation de l'inflammation et de l'immunité.

Son action repose sur plusieurs mécanismes complémentaires illustrés dans la figure 17 :

- activation du récepteur nucléaire PPAR- α , modulant l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et le stress oxydatif ;
- modulation des récepteurs couplés aux protéines G (notamment GPR55 et GPR119)
- activation et désensibilisation du canal TRPV1, impliqué dans la transmission nociceptive ;
- régulation des mastocytes (mécanisme ALIA décrit par Levi-Montalcini), limitant leur dégranulation et la libération de médiateurs pro-inflammatoires ;
- diminution de médiateurs tels que TNF- α , COX-2, iNOS et NGF, et inhibition de l'activation microgliale.

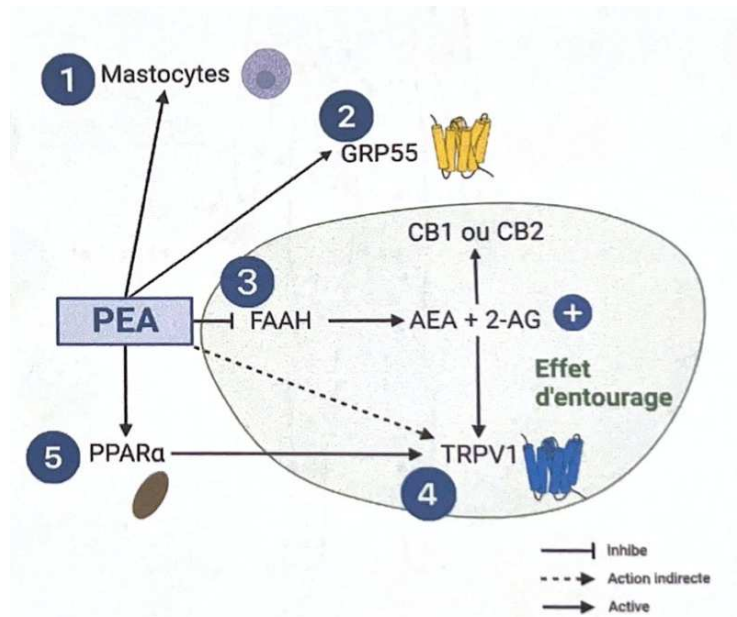


Figure 17 : Mécanisme d'action du PEA (23)

PPAR- α : récepteur nucléaire régulant métabolisme lipidique et inflammation; **FAAH** : enzyme de dégradation des endocannabinoïdes; **GRP55** : récepteur impliqué dans douleur et inflammation; **AEA** : endocannabinoïde (anandamide); **2-AG** : endocannabinoïde majeur; **TRPV1** : canal impliqué dans la transmission de la douleur

Dans les états inflammatoires chroniques, le PEA contribue ainsi à préserver la morphologie des nerfs périphériques, à réduire l'œdème endoneural et l'infiltration macrophagique, ce qui soutient son intérêt dans les douleurs mixtes, notamment neuropathiques.

Plusieurs études cliniques ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en PEA dans la prise en charge des douleurs liées à l'endométriose (77–83). Une méta-analyse portant sur des études utilisant majoritairement une association de PEA micronisé (400 mg) et polydatine (40 mg), administrée deux fois par jour pendant trois mois, a montré :

- une réduction cliniquement significative des douleurs pelviennes chroniques et des dysménorrhées ;
- une amélioration plus modérée de la dyspareunie ;
- l'absence d'effet significatif sur la dyschésie c'est-à-dire la difficulté à évacuer les selles, liée à un trouble de la coordination des muscles impliqués dans la défécation, sans obstruction mécanique (84).

D'autres travaux suggèrent un bénéfice lorsque le PEA est associé à des cofacteurs tels que la transpolydatine (forme glycosylée du resvératrol) ou l'acide alpha-lipoïque, avec une diminution des douleurs pelviennes et parfois une réduction de l'utilisation d'antalgiques pour les douleurs neuropathiques (gabapentine, prégabaline, amitriptyline) (82,85,86).

Des études expérimentales mettent en évidence des dysfonctionnements du système endocannabinoïde chez les femmes atteintes d'endométriose, suggérant qu'une modulation ciblée de cette voie pourrait constituer une approche pertinente pour la gestion de la douleur. Dans ce contexte, le PEA apparaît comme une option complémentaire intéressante, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et neuromodulatrices, ainsi qu'à son profil de tolérance favorable. Il ne remplace pas les traitements hormonaux ou chirurgicaux validés,

mais peut être intégré dans une stratégie multimodale et personnalisée, en particulier chez les patientes présentant une composante neuropathique ou inflammatoire chronique prédominante. Cependant, à ce jour, aucune recommandation nationale ou internationale, notamment de la HAS, de l'ESHRE ou du NICE, ne reconnaît son utilisation dans la prise en charge de l'endométriose. Son utilisation reste donc complémentaire et expérimentale, dans une approche multimodale de la douleur.

2. Le chanvre thérapeutique

Le cannabidiol (CBD) est une molécule non psychotrope et non addictogène issue de *Cannabis sativa*, utilisée dans le cadre du chanvre thérapeutique. Contrairement au THC, il n'entraîne ni effet euphorisant ni dépendance.

Le CBD présente de multiples propriétés biologiques, notamment antioxydantes, anti-inflammatoires, anxiolytiques et antalgiques. Des données expérimentales et cliniques suggèrent un intérêt dans la prise en charge des douleurs chroniques liées à l'endométriose. Ses effets reposeraient en partie sur la modulation de médiateurs impliqués dans l'inflammation et la prolifération cellulaire, avec une diminution de MMP-9, iNOS, TGF- α et β , PGE2, IL-1 α et COX-2 (87).

Dans des modèles animaux, le CBD réduit les douleurs inflammatoires chroniques et neuropathiques sans altérer le fonctionnement global du système nerveux. Il diminue également les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie. Un effet anti-angiogénique a été observé dans un modèle expérimental d'endométriose. Par ailleurs, le CBD agit comme inhibiteur de l'aromatase, contribuant à réduire la surproduction pathologique d'estradiol (88).

Sur le plan clinique, une étude récente rapporte une diminution significative de la douleur chez des patientes souffrant de dysménorrhée utilisant des tampons infusés au CBD ouvrant des perspectives galéniques innovantes (89).

Le CBD est disponible sous différentes formes : huile par voie orale ou locale, huile de massage, capsules ou gélules (parfois associées à du curcuma ou des plantes adaptogènes), baumes, patchs transdermiques (15 mg, ou 50 mg associés à 5 mg de CBG). Les tampons infusés au CBD pourraient constituer une voie d'administration future spécifique à la sphère gynécologique.

Les interactions médicamenteuses restent peu fréquentes aux doses usuelles (environ 25 mg deux fois par jour), mais doivent être vérifiées, notamment lorsque le CBD est utilisé sous forme d'isolat.

3. Les probiotiques

Le microbiote intestinal et utérin joue un rôle important dans la physiopathologie de l'endométriose, notamment à travers la modulation de l'inflammation et de l'immunité. Dans ce contexte, la supplémentation en probiotiques apparaît comme une piste thérapeutique complémentaire intéressante, en raison de leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.

Plusieurs travaux, notamment japonais, ont étudié la souche *Lactobacillus gasseri* OLL2809 inactivée par la chaleur. Des études précliniques ont montré que son administration orale chez des modèles murins d'endométriose diminuait le développement des lésions, avec une

efficacité comparable à celle de l'IL-12 administrée expérimentalement (90,91). Ce mécanisme passerait par une augmentation de la production d'IL-12, favorisant une réponse immunitaire de type Th1 et l'activation des cellules NK (Natural Killer), impliquées dans l'élimination des cellules endométriosiques ectopiques.

Une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo menée chez 66 femmes atteintes d'endométriose a confirmé une réduction significative des douleurs menstruelles et des scores de dysménorrhée après 12 semaines de supplémentation (91).

D'autres travaux cliniques, notamment avec un mélange de souches de *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*), ont montré une amélioration des dysménorrhées et des douleurs pelviennes chroniques chez des patientes présentant des formes sévères, bien que l'effet sur la dyspareunie soit resté limité (92).

Les mécanismes proposés reposent principalement sur :

- l'augmentation des taux d'IL-12,
- l'activation des cellules NK,
- une meilleure reconnaissance et destruction des cellules endométriales ectopiques.

Une diminution de l'activité des cellules NK étant associée à la sévérité de l'endométriose, leur stimulation par certaines souches probiotiques pourrait contribuer à freiner la progression des lésions (93,94).

D'autres souches capables d'induire la production d'IL-12, comme certaines souches de *Lactobacillus* ou *Streptococcus thermophilus*, pourraient également présenter un intérêt potentiel. Par ailleurs, des données expérimentales suggèrent que *Saccharomyces boulardii*, via ses β -glucanes, pourrait favoriser l'activation immunitaire et exercer un effet bénéfique sur la croissance des lésions et la douleur (94,95).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'un rééquilibrage du microbiote digestif pourrait contribuer à moduler la réponse immunitaire et l'inflammation associées à l'endométriose. Bien que prometteuse, cette approche reste complémentaire des traitements conventionnels et nécessite encore des études de plus grande ampleur pour confirmer son efficacité clinique (96).

4. La phytothérapie

Certaines plantes traditionnellement utilisées dans les dysménorrhées peuvent également contribuer à soulager les douleurs aiguës liées à l'endométriose. Il s'agit notamment du fenouil, de l'achillée millefeuille, de l'angélique, de la valériane, de la viorne et de l'actée à grappes noires, reconnues pour leurs propriétés antispasmodiques et antalgiques (97). D'autres plantes, présentant des effets anti-inflammatoires ou une activité progestative modérée, sont également évoquées dans la prise en charge complémentaire de l'endométriose. Parmi elles figurent l'igname sauvage, la camomille, l'actée à grappes bleues, le gingembre, la passiflore, le gattilier, le frêne épineux, le saule blanc, l'agripaume et la racine de fausse licorne. Leur intérêt repose principalement sur des données issues de la tradition d'usage et de mécanismes pharmacologiques supposés (action antispasmodique, modulation hormonale, effet anti-inflammatoire).

Par ailleurs, des études expérimentales menées chez l'animal ont suggéré un potentiel bénéfique de certaines plantes comme l'alchémille et l'ortie dans des modèles d'endométriose, bien qu'aucune étude clinique chez l'humain ne soit actuellement disponible (98).

Ainsi, la phytothérapie peut s'intégrer dans une approche globale visant à réduire la douleur et l'inflammation, en complément des traitements conventionnels, tout en nécessitant une utilisation prudente et encadrée en raison du manque de données cliniques robustes.

a. Les plantes régulatrices hormonales

(i). Alchémille

L'alchémille (*Alchemilla vulgaris*) est traditionnellement utilisée pour ses propriétés astringentes et hémostatiques, contribuant à la régulation des troubles du cycle menstruel. Elle est également décrite comme favorisant une relance de la production de progestérone, ce qui pourrait présenter un intérêt dans un contexte d'hyperœstrogénie relative.

Des données expérimentales ont évalué l'effet de deux espèces, *Alchemilla mollis* et *Alchemilla persica*, dans un modèle murin d'endométriose. L'administration d'extraits méthanoliques (100 mg/kg/jour) a montré une réduction significative de la formation de kystes et d'endométriomes. L'efficacité était observée uniquement avec les parties aériennes de la plante (98).

Les mécanismes proposés reposent sur des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques, probablement liées à la richesse en composés phénoliques tels que l'hyperoside et l'isoquercétine. À ce jour, ces résultats restent issus de modèles animaux et aucune étude clinique n'a confirmé l'efficacité de l'alchémille dans la prise en charge de l'endométriose chez la femme.

(ii). Le gattilier

Le gattilier est une plante traditionnellement utilisée dans les troubles du cycle menstruel et les déséquilibres hormonaux féminins. Son principal mécanisme d'action repose sur une activité dopaminergique centrale qui entraîne une diminution de la sécrétion de prolactine. Cette action peut favoriser une augmentation de la LH et une amélioration de la production de progestérone, ce qui lui confère un effet indirect dit « progestérone-like ».

La littérature rapporte que le gattilier possède diverses propriétés biologiques, incluant des effets œstrogéniques modérés, opioïdes, immunomodulateurs, antioxydants et potentiellement antinéoplasiques. Dans certains contextes, cette plante pourrait contribuer à atténuer certaines douleurs ou troubles de la fertilité associés à une hyperprolactinémie fonctionnelle (99,100).

Dans la prise en charge de l'endométriose, le gattilier est généralement envisagé en deuxième intention, notamment lorsque des déséquilibres hormonaux ou une élévation de la prolactine sont suspectés. Néanmoins, son utilisation requiert plusieurs précautions. Il est déconseillé en cas de pathologie thyroïdienne primaire, d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonodépendants, ou en présence d'une hyperprolactinémie d'origine inconnue (prolactine > 19 ng/mL). Son emploi est également contre-indiqué pendant la grossesse, l'allaitement et la puberté. Comme pour toute approche phytothérapeutique, les interactions

médicamenteuses doivent être vérifiées, et la poursuite du traitement au-delà de six mois consécutifs nécessite un avis médical.

b. Plantes anti-inflammatoires

(i). Curcuma

Le curcuma (*Curcuma longa*) est l'une des plantes les plus étudiées dans le domaine de l'inflammation chronique. Dans le contexte de l'endométriose, son intérêt repose sur ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti prolifératives, en cohérence avec les mécanismes physiopathologiques de la maladie.

Le curcuma exerce une activité anti-inflammatoire puissante, agissant sur de multiples cibles moléculaires impliquées dans la cascade inflammatoire. Cette action contribue indirectement à son effet antalgique, particulièrement pertinent dans la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques.

Il possède également une activité antioxydante marquée, permettant de limiter le stress oxydatif, fréquemment retrouvé chez les patientes atteintes d'endométriose.

Enfin, certaines données suggèrent un effet modulateur hormonal, avec une réduction de l'hyperœstrogénie et une amélioration de la résistance à la progestérone, deux éléments impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose.

Les études disponibles suggèrent une posologie d'au moins 500 mg de curcuminoïdes par jour, pouvant aller jusqu'à 750 mg selon les formulations et les objectifs thérapeutiques (101).

Plusieurs études expérimentales et cliniques ont examiné les effets du curcuma dans l'endométriose. Cette plante semble notamment inhiber l'angiogenèse en réduisant l'expression du VEGF (vascular endothelial growth factor), un facteur clé de la vascularisation des implants endométriosiques. Cet effet a été observé in vitro, dans des modèles animaux ainsi que dans une étude clinique (101,102).

Le curcuma limite également la prolifération cellulaire et favorise l'apoptose des cellules endométriosiques, contribuant ainsi à ralentir la progression des lésions. Ces actions seraient en partie médiées par l'inhibition des métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-3, MMP-9), impliquées dans l'invasion tissulaire, et par la réduction de la production excessive d'estradiol (103).

Par ailleurs, le curcuma module le microenvironnement inflammatoire en diminuant l'expression du TNF- α et d'autres cytokines pro-inflammatoires.

Sur le plan de la sécurité, le curcuma possède un effet fluidifiant sanguin notable. Il est donc contre-indiqué chez les patientes présentant des troubles de la coagulation, sous traitement anticoagulant, en cas d'hémorragies, notamment utérines, ou lors d'une chimiothérapie. Dans le cadre d'un parcours de procréation médicalement assistée (PMA), il est recommandé d'interrompre la supplémentation environ trois jours avant la ponction ovocytaire et de ne pas la reprendre avant confirmation du test de grossesse. En cas de désir de grossesse en dehors d'une PMA, la prise doit être arrêtée dès la confirmation de la gestation.

En l'absence de données suffisantes, son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement. Elle est également contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires.

Enfin, une vigilance particulière s'impose concernant les interactions médicamenteuses et phytothérapeutiques, justifiant un accompagnement officinal rigoureux.

(ii). Gingembre

Le gingembre (*Zingiber officinale*) suscite un intérêt croissant dans la prise en charge complémentaire de l'endométriose, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, anti-prolifératives et antalgiques.

Des travaux expérimentaux ont montré que l'administration de gingembre permettait de réduire la taille et d'induire l'atrophie des lésions d'endométriose chez un modèle animal, le rat. Parmi ses constituants actifs, le 6-shogaol semble jouer un rôle central : il a été démontré qu'il freine la progression de l'endométriose expérimentale, à la fois *in vitro* et *in vivo* (104).

Par ailleurs, certaines études *in vitro* ont mis en évidence la capacité des terpènes du gingembre à induire l'apoptose de cellules endométriales cancéreuses, suggérant un potentiel effet antiprolifératif (105). Ces mécanismes sont comparables à ceux observés avec d'autres plantes aux propriétés anti-inflammatoires, notamment par la modulation de voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et l'inflammation.

Sur le plan clinique, une revue d'études rapporte que la consommation de gingembre, jusqu'à 2 grammes par jour et débutée dès le premier jour des règles, permet de réduire significativement la dysménorrhée primaire (106). Bien que ces données concernent essentiellement la dysménorrhée primaire et non spécifiquement l'endométriose, elles suggèrent un intérêt potentiel du gingembre dans le soulagement des douleurs menstruelles.

Ainsi, le gingembre apparaît comme une option phytothérapeutique intéressante dans une approche globale de l'endométriose, en agissant à la fois sur la douleur, l'inflammation et certains mécanismes de prolifération cellulaire. Toutefois, comme pour toute plante médicinale, son utilisation doit être individualisée et encadrée, notamment en cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant.

(iii). Ortie

L'ortie (*Urtica dioica*) est employée de longue date dans différentes médecines traditionnelles : en Afrique pour réduire les menstruations abondantes, en Amérique du Nord pour divers troubles gynécologiques, dans la pharmacopée ayurvédique pour les hémorragies utérines et en Turquie pour les inflammations génitales. Malgré cet usage étendu, les données scientifiques en gynécologie restent limitées (107).

Une étude expérimentale menée par Ilhan *et al.* (2019) (108) a évalué l'effet d'un extrait méthanolique des parties aériennes d'ortie dans un modèle de rat Wistar femelle présentant une endométriose induite chirurgicalement. Administré par voie orale à la dose de 100 mg/kg/jour pendant quatre semaines, l'extrait a permis une amélioration des scores d'adhérence, une diminution du volume des implants endométriosiques ainsi qu'une réduction des marqueurs inflammatoires.

Ces effets pourraient s'expliquer par les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques attribuées à l'ortie. Par ailleurs, une modulation indirecte via le microbiote intestinal est également envisagée, certains composés végétaux et polyphénols pouvant exercer un effet prébiotique et influencer l'équilibre bactérien intestinal (109). À ce jour, ces résultats reposent uniquement sur des modèles animaux et aucune étude clinique n'a confirmé l'efficacité de l'ortie dans la prise en charge de l'endométriose chez la femme.

c. Plantes décongestionnantes de l'utérus

(i). Achillée millefeuille

L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) est une plante herbacée vivace de la famille des Astéracées, largement répandue dans l'hémisphère Nord et utilisée en médecine traditionnelle depuis plus de 3 000 ans. La partie employée en phytothérapie est la sommité fleurie. Riche en nombreux constituants actifs (près de 80 composés identifiés), elle présente des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques, diurétiques, emménagogues, anxiolytiques et anti-helminthiques (110–112).

Dans le contexte de l'endométriose, elle constitue l'une des plantes de choix en raison de ses actions complémentaires (111,112) :

- effet emménagogue et fluidifiant, favorisant l'écoulement du flux menstruel et la décongestion utérine ;
- action antispasmodique, contribuant à la prévention des crampes utérines ;
- activité antioxydante et anti-inflammatoire, liée notamment à ses flavonoïdes (apigénine, lutéoline), cette dernière présentant également des propriétés antalgiques et antispasmodiques ;
- effet hormono-protecteur potentiel, l'apigénine pouvant ralentir la synthèse des œstrogènes, inhiber l'aromatase et moduler les récepteurs à la progestérone (110,113).

Par ailleurs, son action sur la sphère digestive (spasmes, ballonnements, digestions difficiles) peut être intéressante chez les patientes présentant des troubles fonctionnels digestifs associés.

Elle est utilisée en infusion, teinture mère, extrait sec ou poudre. En complément alimentaire, sous forme de gélules dosées entre 200 et 400 mg, la posologie usuelle est d'environ 300 mg, deux à trois fois par jour. Son emploi doit rester prudent, notamment en cas d'allergie aux Astéracées ou d'association avec un traitement hormonal.

(ii). Mélisse

La mélisse (*Melissa officinalis*) est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiacées, originaire du bassin méditerranéen nord-oriental. Les parties utilisées sont les feuilles, riches en huile essentielle, acides phénoliques (notamment acide rosmarinique), flavonoïdes (lutéoline, quercétine), tanins, saponosides triterpéniques et mucilages (114).

La mélisse est reconnue par l'EMA (Agence européenne des médicaments) pour soulager les symptômes légers du stress mental, favoriser le sommeil et traiter les troubles digestifs bénins

tels que ballonnements et flatulences. Ses propriétés pharmacologiques sont multiples (114) :

- spasmolytique et antalgique,
- sédatrice et anxiolytique (action via les récepteurs GABAergiques),
- digestive et cholérétique,
- antioxydante (acide rosmarinique, lutéoline, quercétine),
- neuroprotectrice et anticonvulsivante,
- ainsi qu'un effet modulateur observé dans l'hyperthyroïdie (inhibition de la 5'-désiodase).

Dans l'endométriose, son intérêt est donc plurifactoriel : amélioration des troubles fonctionnels intestinaux, réduction des dysménorrhées et prise en charge du stress, de l'anxiété et des troubles du sommeil fréquemment associés (115).

Un essai clinique randomisé en double aveugle (2017) mené chez 110 étudiantes recevant 330 mg de *Melissa officinalis* trois fois par jour pendant les trois premiers jours des règles a montré une diminution significative des dysménorrhées par rapport au placebo, effet attribué à son activité antispasmodique (116). Un autre essai randomisé contrôlé par placebo (Mirabi *et al.*, 2018), réalisé chez 90 étudiantes, a montré une réduction significative de la sévérité des manifestations systémiques menstruelles (fatigue, léthargie, irritabilité) et de la dysménorrhée (117).

Ainsi, la mélisse représente une option intéressante dans la prise en charge complémentaire des douleurs liées à l'endométriose, en raison de ses effets antalgiques, antispasmodiques, anxiolytiques et digestifs. En complément alimentaire (extrait sec ou poudre), sous forme de gélules dosées entre 150 et 400 mg, la posologie usuelle est d'1 à 2 gélules par jour, selon le dosage et la concentration de l'extrait.

(iii). Romarin

Le romarin (*Rosmarinus officinalis*) est un arbrisseau méditerranéen de la famille des Lamiacées, au feuillage persistant très aromatique. En phytothérapie, nous utilisons principalement les feuilles, les sommités fleuries séchées ou l'huile essentielle.

Il renferme de nombreux composés actifs : flavonoïdes, acides phénoliques (dont l'acide rosmarinique), diterpènes (acide carnosique) et constituants aromatiques (camphre, cinéole, verbénone, pinènes).

Ses propriétés pharmacologiques sont variées (118,119) :

- anti-inflammatoire et antioxydante,
- antispasmodique (relaxation des muscles lisses),
- digestive et hépato protectrice,
- immunomodulatrice et anti-infectieuse,
- neuroprotectrice et antidépressive,
- avec également des effets néphroprotecteurs, diurétiques, anticoagulants et anti-tumorigéniques décrits.

Dès 1999, l'article *Pharmacology of rosemary* soulignait le potentiel thérapeutique du romarin et de ses dérivés de l'acide caféique, notamment l'acide rosmarinique, dans les troubles spasmogènes, les maladies inflammatoires et l'hépatotoxicité, tout en rappelant son usage

traditionnel comme antispasmodique dans les coliques néphrétiques et la dysménorrhée (120). Une revue plus récente confirme son intérêt dans les processus inflammatoires ainsi que ses effets antalgiques (121) et anxiolytiques (122).

Concernant spécifiquement l'endométriose, l'équipe de Ferella a étudié l'acide rosmarinique et l'acide carnosique (présents dans le romarin et également dans la sauge commune). Dans un modèle cellulaire humain et un modèle murin d'endométriose, ces composés ont réduit la prolifération des cellules stromales endométriales, diminué la taille des lésions et favorisé l'apoptose, avec une réduction du stress oxydatif intracellulaire (123).

Le romarin pourrait constituer un complément intéressant dans la prise en charge des douleurs associées à l'endométriose, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti spasmodiques et thymorégulatrices. Son effet hépatoprotecteur peut également présenter un intérêt chez les patientes sous traitements hormonaux. Associé à la mélisse, le romarin est parfois employé pour soulager les troubles fonctionnels intestinaux, notamment dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable.

En complément alimentaire (extrait sec ou poudre), sous forme de gélules dosées entre 200 et 400 mg, la posologie usuelle est de 1 à 2 gélules, 2 à 3 fois par jour, selon le dosage de l'extrait.

(iiii). Hamamélis

L'hamamélis (*Hamamelis virginiana*) est un arbuste caduc de la famille des Hamamelidaceae. Le genre *Hamamelis* comprend cinq espèces : trois originaires d'Amérique du Nord (*H. ovalis*, *H. virginiana*, *H. vernalis*), une du Japon (*H. japonica*) et une de Chine (*H. mollis*). En phytothérapie, les parties utilisées sont principalement les feuilles et l'écorce.

Ses constituants actifs comprennent des tanins, des acides phénoliques, des flavonoïdes et des composés aromatiques. Cette composition lui confère de multiples propriétés (124,125):

- astringentes, hémostatiques et anti-hémorragiques,
- vasoconstrictrices et veinotoniques,
- anti-inflammatoires et antioxydantes,
- ainsi que cytoprotectrices et légèrement anti-infectieuses.

L'hamamélis est traditionnellement utilisée dans les affections du système veineux : varices, jambes lourdes, hémorroïdes, congestions veineuses, séquelles de phlébites, mais aussi dans certaines situations gynécologiques telles que les dysménorrhées, les métrorragies congestives et les congestions pelviennes (124,126).

Dans le cadre de l'endométriose, son intérêt réside principalement dans sa capacité à limiter la congestion pelvienne et à réduire les saignements menstruels abondants, notamment chez les patientes ne présentant pas d'aménorrhée ou ne pouvant recourir à un traitement hormonal. En complément alimentaire (extrait sec ou poudre), sous forme de gélules dosées entre 200 et 400 mg, la posologie usuelle est de 1 à 2 gélules, 2 à 3 fois par jour, selon le dosage de l'extrait.

d. Polyphénols et plantes antioxydantes

Les polyphénols naturels sont des composés bioactifs dotés de propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-angiogéniques susceptibles d'exercer un effet bénéfique sur les lésions

endométriologiques. En modulant le stress oxydatif, l'inflammation chronique et la prolifération cellulaire, ils représentent une piste complémentaire intéressante dans la prise en charge de l'endométriose.

(i). Resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol de la famille des stilbènes, présent notamment dans le raisin et ses dérivés (vin rouge), mais aussi dans les myrtilles, mûres, cacao et cacahuètes. Outre sa capacité à potentialiser l'efficacité du PEA, le resvératrol possède de nombreuses propriétés biologiques : anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-angiogéniques, anti-athérogènes, antimicrobiennes et anti-néoplasiques (4,127–132).

Dans l'endométriose, son intérêt repose principalement sur son action anti-inflammatoire. Il inhibe les voies de signalisation impliquées dans l'activation de NF- κ B et de l'inflammasome NLRP3, réduisant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-1 β) et la synthèse de prostaglandines par inhibition de la COX-2. Il module également l'expression des récepteurs Toll-like (TLR), contribuant à la régulation des gènes pro-inflammatoires.

Des données cliniques préliminaires suggèrent un bénéfice potentiel du resvératrol en association avec un traitement hormonal. Maia *et al.* (2012) ont rapporté, dans une étude pilote non contrôlée incluant 12 patientes, l'ajout de 30 mg/j de resvératrol chez des patientes insuffisamment soulagées par un contraceptif oral (drospirénone/éthinyloestradiol). Toutefois, l'absence de groupe placebo et la taille réduite de l'échantillon limitent fortement la portée des conclusions. Après deux mois, 82 % des patientes ont rapporté une disparition complète de la dysménorrhée et une diminution significative des douleurs (123). Dans une seconde analyse portant sur 42 patientes, dont 26 recevaient l'association resvératrol et contraceptif oral, une diminution significative de l'expression de l'aromatase et de la COX-2 a été observée par rapport à l'hormonothérapie seule (123). La réduction de ces enzymes est déterminante dans la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose.

Ainsi, grâce à ses effets pro-apoptotiques, anti-inflammatoires, antioxydants, anti-angiogéniques et anti-aromatase, le resvératrol apparaît comme un adjuvant potentiel au traitement médical de l'endométriose, notamment en synergie avec les contraceptifs oraux pour le contrôle de la douleur (76).

(ii). Quercétine

La quercétine est un flavonoïde appartenant au sous-groupe des flavonols, largement présent dans l'alimentation (sarrasin, câpres, oignons rouges, chou-fleur, peau de pomme, laitue, piments).

Les études (76,123,133) rapportent qu'elle possède un large éventail d'activités biologiques : antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques. Comme le resvératrol, la quercétine inhibe l'expression des protéines de l'inflammasome et module les cascades de signalisation intracellulaires, notamment en réduisant l'activation des MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases), impliquées dans la prolifération et l'inflammation. Dans l'étude de Park *et al.* (133), la quercétine a montré une inhibition de la prolifération des cellules endométriosiques, avec induction d'un arrêt du cycle cellulaire. Elle favorise également l'apoptose par augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), fragmentation de l'ADN et altération du potentiel membranaire mitochondrial, effets observés

in vitro et in vivo. Des propriétés anti-œstrogéniques et progestatives ont également été rapportées.

Sur le plan clinique, Signorile et *coll.* ont évalué, dans une étude pilote non randomisée incluant 30 patientes atteintes d'endométriose de stade IV, l'administration de 200 mg/jour de quercétine pendant trois mois. Bien que des améliorations cliniques aient été rapportées, l'absence de groupe placebo et la nature exploratoire de l'étude limitent fortement le niveau de preuve. Les résultats ont montré une réduction significative de la douleur et des symptômes associés, ainsi qu'une diminution des taux sériques de PGE2, suggérant un effet anti-inflammatoire supplémentaire (134). Enfin, l'association resvératrol-quercétine semble renforcer leur action anti-inflammatoire, suggérant un potentiel synergique dans la modulation des mécanismes physiopathologiques de l'endométriose.

5. L'aromathérapie

L'aromathérapie peut s'inscrire dans une approche complémentaire de la prise en charge de l'endométriose, en raison des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques décrites pour certaines huiles essentielles. Parmi celles-ci, les huiles essentielles riches en β -caryophyllène occupent une place particulière.

En aromathérapie scientifique, il est essentiel de considérer la notion de *totum*, c'est-à-dire l'ensemble des composés biochimiques naturellement présents dans l'huile essentielle, obtenus après une distillation douce, complète et non fractionnée. L'activité thérapeutique ne repose donc pas uniquement sur une molécule isolée, mais sur l'interaction synergique entre l'ensemble des constituants.

Deux produits principaux peuvent être issus de la distillation :

- les huiles essentielles, concentrées en molécules aromatiques lipophiles ;
- les hydrolats, plus faiblement dosés, contenant la fraction hydrosoluble des composés aromatiques.

Dans le cadre de l'endométriose, l'utilisation se fait principalement par voie locale (massage abdominal dilué dans une huile végétale), avec prudence et individualisation.

a. Le β -caryophyllène

Le β -caryophyllène est un sesquiterpène présent dans plusieurs huiles essentielles et suscite un intérêt particulier pour son interaction avec le système endocannabinoïde.

(i). Propriétés biologiques

Le β -caryophyllène présente des propriétés anti-inflammatoires largement décrites dans la littérature expérimentale, avec une modulation de voies telles que NF- κ B et une diminution de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), ainsi que des enzymes telles que COX-2 et iNOS. Des données précliniques suggèrent également des effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques, avec un potentiel impact sur l'angiogenèse, mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose (135,136).

(ii). Mécanisme d'action

Le β -caryophyllène exerce son action en tant qu'agoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2), majoritairement présents dans les cellules immunitaires. Cette interaction sous-tend ses effets immunomodulateurs et antalgiques, ainsi que son influence potentielle sur la libération d'endorphines. Dans des modèles animaux d'endométriose, l'administration de β -caryophyllène a été associée à une réduction de la taille des implants, à l'induction de l'apoptose et à une diminution de la douleur, sans compromettre la fertilité (137).

Bien que ces résultats précliniques soient prometteurs, les données cliniques chez les patientes restent quasiment inexistantes. L'usage du β -caryophyllène en aromathérapie doit donc être considéré comme une approche complémentaire, intégrée à une prise en charge globale et supervisée par un professionnel formé.

(iii). Huiles essentielles contenant du β -caryophyllène

Le tableau 8 suivant présente les huiles essentielles riches en β -caryophyllène, mises en avant pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, en lien avec la modulation du système endocannabinoïde.

Tableau 8 : Les huiles essentielles à β -caryophyllène

Huile essentielle	Teneur en bêta-caryophyllène
Baume de copaïba (copahu) (oléorésine)	80%
Chanvre	4 à 38%
Poivre noir	8 à 28%
Pin d'Alep	21%
Mélisse	2-23%
Ylang-ylang complète	5-19%
Lavande officinale	2-7%

b. Les huiles essentielles utilisées dans l'endométriose

Une huile essentielle correspond à un extrait liquide aromatique obtenu le plus souvent par distillation à la vapeur d'eau. Il s'agit d'une substance hautement concentrée, renfermant une grande diversité de composés bioactifs dont la composition est précisément déterminée par analyse chromatographique. Cette complexité moléculaire explique la richesse pharmacologique des huiles essentielles, mais impose également une utilisation rigoureuse et encadrée.

(i). Les huiles essentielles

Dans le contexte de l'endométriose, le choix des huiles essentielles peut être orienté en fonction des symptômes prédominants et des profils biochimiques recherchés.

Les huiles essentielles riches en β -caryophyllène, telles que celles d'Ylang-ylang complète ou de poivre noir, présentent un intérêt particulier en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, en lien avec leur capacité à moduler le système endocannabinoïde.

Certaines huiles essentielles possèdent également des effets antispasmodiques susceptibles d'être utiles dans la prise en charge des dysménorrhées et des spasmes pelviens. C'est notamment le cas de la mandarine verte ou du petit grain de bigaradier. En revanche, l'utilisation d'huiles essentielles riches en estragole, comme l'estragon ou le basilic tropical, doit rester prudente et limitée.

D'autres huiles essentielles peuvent être sélectionnées pour leurs propriétés anti-inflammatoires, comme celles de gingembre frais ou de genévrier, contribuant à moduler la réponse inflammatoire locale.

Les huiles essentielles à visée antalgique, telles que la gaulthérie dont l'effet fluidifiant sanguin impose certaines précautions ou le romarin à camphre, peuvent également être intégrées dans une stratégie ciblée sur la gestion de la douleur.

Enfin, certaines huiles essentielles comme la baie rose ou la muscade d'Afrique contiennent de l' α -phellandrène, une molécule à laquelle sont attribuées des propriétés immunostimulantes, notamment par l'activation des macrophages et des lymphocytes NK, ainsi que des effets anti-inflammatoires et antalgiques.

(ii). Modalités d'utilisation

Dans l'endométriose, l'utilisation des huiles essentielles est réservée à la voie externe. Elles doivent impérativement être diluées dans une huile végétale, généralement à une concentration comprise entre 20 et 50 %, selon la tolérance cutanée et l'objectif recherché.

Le choix de l'huile végétale support peut renforcer l'effet thérapeutique. L'huile végétale de millepertuis est reconnue pour ses propriétés antinévralgiques, celle de calophylle pour son activité anti-inflammatoire, tandis que l'huile végétale de nigelle présente des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs intéressants dans un contexte d'inflammation chronique.

(iii). Eviter les huiles essentielles oestrogène-like

Certaines huiles essentielles contiennent des molécules susceptibles de mimer l'action des œstrogènes au sein de l'organisme. Compte tenu du caractère hormono-dépendant de l'endométriose, leur utilisation est déconseillée.

Il s'agit notamment des huiles essentielles de fenouil doux, d'hélichryse de Madagascar, de cèdre de l'Atlas ou encore de sauge sclérée, qui doivent être proscrites dans cette indication.

c. Les hydrolats utilisées dans l'endométriose

L'hydrolat, également appelé eau florale, correspond à la phase aqueuse obtenue lors de la distillation des plantes aromatiques. Moins concentré en molécules aromatiques que l'huile essentielle, il contient néanmoins une fraction hydrosoluble de composés actifs, ce qui lui confère une action plus douce et généralement mieux tolérée. Cette moindre concentration permet d'envisager des modalités d'utilisation différentes, notamment par voie interne, dans une approche complémentaire de l'endométriose.

Parmi les hydrolats pouvant être proposés en fonction de la symptomatologie figurent ceux de mélisse, de basilic sacré, d'estragon, de camomille, d'ylang-ylang, de rose ou encore d'armoise. Le choix se fait selon l'objectif recherché : action antispasmodique, apaisante, régulatrice du stress ou soutien du confort pelvien. Les hydrolats peuvent être consommés par voie orale, généralement à raison d'une à deux cuillères à soupe diluées dans un verre d'eau, deux à trois fois par jour, en cures adaptées à la symptomatologie et au terrain de la patiente.

Comme pour toute approche en aromathérapie, leur utilisation doit rester individualisée et encadrée, notamment en cas de grossesse, d'allaitement ou de pathologie hormonodépendante.

6. La micronutrition

a. Intérêts du Sélénium et du Zinc

Dans le cadre de l'endométriose, caractérisée par un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif accru, l'optimisation du statut en micronutriments antioxydants constitue un levier complémentaire pertinent. Parmi eux, le zinc et le sélénium occupent une place importante, leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires étant bien documentées (67,76,123,127).

Le zinc joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire et dans la régulation de la réponse inflammatoire. Une carence chronique en zinc est associée à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-2 et le TNF- α , favorisant ainsi l'installation d'un état inflammatoire persistant. À l'inverse, une supplémentation en zinc contribue à limiter l'activation de facteurs pro-inflammatoires, notamment NF- κ B et le TNF- α , et à inhiber l'activité de la NADPH oxydase, ce qui réduit la production de radicaux libres et l'intensité de la réponse inflammatoire.

Le sélénium constitue également un oligo-élément majeur impliqué dans les systèmes enzymatiques antioxydants, en particulier via son rôle dans l'activité de la glutathion peroxydase. Une carence en sélénium peut favoriser l'installation d'un stress oxydatif chronique, caractérisé notamment par une diminution des concentrations de glutathion, contribuant au maintien d'un terrain inflammatoire. À l'inverse, plusieurs données expérimentales suggèrent qu'une supplémentation en sélénium est associée à une inhibition de l'expression de la COX-2 et de NF- κ B, ainsi qu'à une augmentation des taux d'adiponectines, participant ainsi à un effet anti-inflammatoire global (138,139).

Ainsi, un apport adéquat en zinc et en sélénium peut participer à la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose, en complément des stratégies thérapeutiques conventionnelles.

b. Intérêts de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont environ 20 % proviennent de l'alimentation et 80 % sont synthétisés par l'organisme à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB. En raison de ses effets systémiques et de son rôle régulateur, elle est aujourd'hui considérée comme une véritable pro-hormone.

Elle exerce une action majeure sur la modulation immunitaire. Une carence qui concernerait jusqu'à 80 % de la population générale est associée à une augmentation des cytokines pro-

inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) et à une diminution des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 ainsi que des lymphocytes T régulateurs (LTreg). Ce déséquilibre favorise un état inflammatoire chronique de bas grade et une altération de la tolérance immunitaire (140,141).

Dans l'endométriose, plusieurs données soutiennent l'intérêt d'un statut optimal en vitamine D. Des études rétrospectives menées chez des patientes avec endométriose confirmée chirurgicalement ont montré qu'un apport alimentaire plus élevé en vitamine D était associé à une diminution du risque de développer la maladie. Une méta-analyse récente rapporte également des taux sériques plus faibles chez les femmes atteintes d'endométriose comparativement aux témoins, avec une corrélation négative entre le taux de vitamine D et la sévérité de la maladie (76).

Par ailleurs, une supplémentation en vitamine D à doses adaptées a montré une réduction de la prévalence du syndrome prémenstruel et de la dysménorrhée, ainsi qu'une amélioration des symptômes physiques et psychologiques associés (142).

Ainsi, l'optimisation du statut en vitamine D apparaît comme un levier pertinent dans la prise en charge de l'inflammation chronique et des douleurs liées à l'endométriose, en complément des traitements conventionnels.

c. Intérêts des acides gras à longues chaînes et leurs métabolites

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, en particulier le DHA (acide docosahexaénoïque) et l'EPA (acide eicosapentaénoïque), occupent une place importante dans les approches nutritionnelles visant à moduler l'inflammation chronique. Dans le contexte de l'endométriose, leur intérêt repose notamment sur leur capacité à influencer la synthèse des médiateurs lipidiques impliqués dans la réponse inflammatoire.

(i). En première intention : DHA et EPA

En première intention, une supplémentation en DHA et EPA peut être envisagée.

Le DHA et l'EPA participent à la régulation de la cascade des eicosanoïdes en favorisant la production de médiateurs à profil anti-inflammatoire, au détriment des dérivés pro-inflammatoires issus de l'acide arachidonique. Cette modulation contribue à atténuer l'inflammation chronique et peut participer à la réduction des douleurs pelviennes (143). Plusieurs essais cliniques, dont un essai pilote randomisé contrôlé (PurFECT1) et l'étude SAGE, ont examiné l'effet de la supplémentation en oméga-3 chez des femmes atteintes d'endométriose, suggérant une tendance à une réduction des douleurs pelviennes associées à la maladie, bien que des essais plus larges soient nécessaires pour confirmer ces résultats (144).

Par ailleurs, ces acides gras s'intègrent aux membranes cellulaires, contribuant à en améliorer la fluidité et pouvant ainsi favoriser l'efficacité d'autres molécules aux propriétés anti-inflammatoires ou anti oxydantes administrées concomitamment.

Une posologie fréquemment proposée correspond à environ 1 500 mg d'huiles de poisson par jour. Celle-ci doit toutefois être adaptée au profil de la patiente, à ses apports alimentaires habituels en oméga-3, ainsi qu'à la teneur réelle en EPA et en DHA du complément utilisé.

Une attention particulière doit également être portée à la qualité du produit. L'indice Totox, indicateur global du degré d'oxydation des huiles riches en oméga-3, reste essentiellement un paramètre de contrôle qualité industriel et n'est que rarement accessible en pratique officinale ou pour les patients, limitant son utilisation comme critère de choix en routine. Un indice faible (idéalement inférieur à 3 selon certains fabricants spécialisés) est recherché afin de garantir la stabilité et la sécurité du produit. Une huile oxydée perd une partie de ses propriétés biologiques et peut devenir délétère (145).

Il convient également de prendre en compte le statut oxydatif global de la patiente. En cas de stress oxydatif élevé, l'association à des antioxydants (par exemple l'astaxanthine) peut être pertinente afin de limiter la peroxydation lipidique des oméga-3.

(ii). En deuxième intention : les résolvines

En cas de réponse insuffisante aux oméga-3 classiques, l'utilisation de leurs métabolites spécialisés pro-résolutifs, notamment les résolvines, peut être envisagée.

Les résolvines, issues du métabolisme enzymatique du DHA et de l'EPA, jouent un rôle clé dans la phase de résolution de l'inflammation. Elles ne se contentent pas de freiner la réaction inflammatoire, mais participent activement à son extinction programmée. Des travaux expérimentaux suggèrent qu'elles réduisent l'inflammation de manière plus marquée que leurs précurseurs et qu'elles pourraient inhiber la progression des lésions endométriosiques en modulant l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et l'invasion tissulaire induites par les cytokines pro-inflammatoires et l'oestradiol (146,147).

Toutefois, bien que ces données soient prometteuses sur le plan mécanistique et expérimental, les études cliniques chez les patientes atteintes d'endométriose demeurent inexistantes. Leur utilisation doit donc s'inscrire dans une approche prudente et individualisée.

d. Intérêts du butyrate

Les troubles fonctionnels intestinaux sont fréquemment associés à l'endométriose (45,148). Leur intensité est variable, mais ils peuvent être particulièrement invalidants, entraînant des adaptations alimentaires voire des évictions restrictives. Lorsque l'endométriose est localisée au niveau digestif, ces troubles concernent jusqu'à 80 % des patientes, avec des symptômes plus nombreux et des douleurs plus intenses (45).

Au-delà de l'amélioration du confort digestif, la restauration de l'équilibre du microbiote intestinal constitue un enjeu majeur. En effet, la dysbiose peut favoriser l'activation des récepteurs TLR4, déclenchant une cascade de production de cytokines pro-inflammatoires et contribuant à l'installation d'un état d'inflammation systémique chronique, susceptible de favoriser le développement et la progression des lésions d'endométriose (9,149). Elle peut également perturber l'« estrobolome », ensemble des bactéries intestinales impliquées dans le métabolisme des œstrogènes, entraînant une augmentation de l'imprégnation œstrogénique et participant ainsi au maintien de la maladie (149–151).

Par ailleurs, l'axe intestin-cerveau joue un rôle important dans la modulation de la douleur. Les altérations du microbiote intestinal peuvent perturber la synthèse de certains neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, impliquée dans les mécanismes de contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) de la douleur périphérique (149).

Le butyrate, acide gras à chaîne courte (AGCC) produit par la fermentation bactérienne des fibres alimentaires, représente un médiateur essentiel des interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire. La supplémentation en butyrate de sodium peut favoriser le développement de bactéries productrices d'AGCC et exercer un effet potentiellement anti-inflammatoire, avec une amélioration apportée de la qualité de vie des patientes (152).

Sur le plan mécanistique, le butyrate agit notamment par l'activation de récepteurs couplés aux protéines G et par la modulation de certaines enzymes et facteurs de transcription, tels que les histones désacétylases et HIF-1. Ces mécanismes influencent le développement, la survie et les fonctions des cellules intestinales ainsi que des cellules immunitaires.

Ses effets sont doubles (149,153,154) :

- effets locaux : il constitue la principale source énergétique des entérocytes, renforce les jonctions serrées, stimule la production de mucines, favorise la synthèse de peptides antimicrobiens et soutient l'activité macrophagique contre les agents pathogènes.
- effets immunitaires : il stimule la production de lymphocytes T régulateurs (LTreg) et diminue la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, y compris au niveau systémique.

Ainsi, le butyrate apparaît comme un levier intéressant pour améliorer le confort digestif des patientes atteintes d'endométriose, moduler l'inflammation systémique et participer indirectement à la régulation du terrain d'hyperœstrogénie impliqué dans la progression de la maladie.

e. Vers une stratégie micronutritionnelle intégrative dans la prise en charge de l'endométriose

L'approche micronutritionnelle s'intègre dans une prise en charge globale de l'endométriose en agissant sur plusieurs leviers physiopathologiques majeurs. L'association du zinc, du sélénium, de la vitamine D et du butyrate permet de moduler l'inflammation chronique de bas grade, de renforcer les défenses antioxydantes et de soutenir l'équilibre immunitaire. Elle contribue également à l'amélioration des troubles fonctionnels intestinaux, fréquents chez les patientes, en restaurant l'équilibre du microbiote et en agissant sur l'axe intestin-cerveau, avec un impact potentiel sur la douleur.

Enfin, cette stratégie participe à la limitation de la congestion pelvienne, à la diminution des saignements chez certaines patientes et à la modulation du terrain d'hyperœstrogénie, facteur favorisant de la maladie.

Ainsi, la micronutrition constitue un outil complémentaire pertinent pour agir à la fois sur la symptomatologie douloureuse et sur le terrain biologique de l'endométriose.

7. Enzymes protéolytiques et fibrinolytiques

Les enzymes protéolytiques et fibrinolytiques suscitent un intérêt croissant dans les pathologies caractérisées par des phénomènes d'adhérences, de fibrose et d'inflammation chronique. Dans l'endométriose, ces mécanismes participent à la symptomatologie douloureuse ainsi qu'aux complications anatomiques. L'action enzymatique pourrait ainsi contribuer à moduler les processus inflammatoires et à favoriser la résorption des dépôts fibrineux associés aux lésions.

a. Serrapeptase

(i). Définition

La serrapeptase est une enzyme protéolytique naturelle isolée à partir de la bactérie *Serratia marcescens*, présente dans le tube digestif du ver à soie, où elle intervient dans la digestion du cocon. Elle est décrite comme possédant des propriétés anti-inflammatoires, anti-œdémateuses, protéolytiques et fibrinolytiques, notamment par son action sur certains médiateurs tels que la bradykinine.

(ii). Activité protéolytique et fibrinolytique

La serrapeptase agirait en facilitant la déstructuration des exsudats fibrineux et protéiques associés aux processus inflammatoires. Elle contribuerait ainsi à la résorption des hématomes en améliorant la circulation locale et en favorisant l'élimination des débris tissulaires (155). Cette activité pourrait soutenir les mécanismes de régénération et de réparation des tissus vivants, bien que les données cliniques spécifiques à l'endométriose restent limitées.

(iii). Données d'efficacité

Certaines données issues de brevets suggèrent un intérêt potentiel dans l'endométriose profonde, notamment à des posologies comprises entre 60 000 et 250 000 UI par jour, avec une dose fréquemment mentionnée autour de 120 000 UI en une prise quotidienne, parfois en association avec des extraits de champignons médicinaux tels que le reishi ou le shiitaké (brevet EP 3 815 710 A1).

Il convient toutefois de souligner que ces éléments reposent principalement sur des données expérimentales ou issues de brevets, et que des essais cliniques indépendants de grande ampleur sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité dans cette indication.

b. Nattokinase

(i). Définition

La nattokinase est une enzyme naturelle appartenant à la famille des sérines protéases (subtilisines). Elle est extraite du natto, aliment traditionnel japonais issu de la fermentation du soja par *Bacillus subtilis* var. *natto*.

(ii). Propriétés pharmacologiques

La nattokinase est principalement connue pour sa forte activité fibrinolytique, notamment par l'inactivation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1), favorisant ainsi la dégradation des caillots sanguins. Elle présente également des propriétés antiplaquettaires et anticoagulantes et est étudiée pour ses effets potentiels sur la modulation du risque cardiovasculaire, domaine dans lequel elle est principalement utilisée.

Sa biodisponibilité orale constitue un avantage pratique, et certaines publications soulignent une activité prolongée après administration.

(iii). Données d'efficacité

Comme pour la serrapeptase, des données issues de brevets évoquent un possible intérêt dans l'endométriose profonde, à des posologies comprises entre 2 000 et 5 000 unités

fibrinolytiques, une à deux fois par jour, parfois en association avec des extraits fongiques (brevet EP 4 005 580 A1).

Néanmoins, il est important de préciser que ces données ne reposent pas sur des essais cliniques robustes spécifiquement menés chez des patientes atteintes d'endométriose. Par ailleurs, en raison de ses propriétés anticoagulantes, l'usage de la nattokinase doit être envisagé avec prudence, notamment chez les patientes sous traitement antiagrégant ou anticoagulant (156).

Les enzymes protéolytiques et fibrinolytiques représentent une piste complémentaire théorique dans la prise en charge des phénomènes d'adhérences et de fibrose associés à l'endométriose. Toutefois, le niveau de preuve clinique demeure insuffisant pour recommander leur utilisation systématique.

8. Micro-immunothérapie ou immunomodulation adaptative

a. Concept thérapeutique

La micro-immunothérapie repose sur l'utilisation de molécules immunomodulatrices endogènes, principalement des cytokines, préparées à doses faibles ou ultra-faibles (157). L'objectif avancé est de favoriser une bonne tolérance tout en influençant les mécanismes de régulation immunitaire.

Chaque formulation associe différentes molécules impliquées dans la réponse immunitaire, telles que des interleukines, des chimiokines, des interférons, des facteurs de croissance ou encore des fragments d'acides nucléiques (158). Selon le principe théorique de cette approche, l'administration séquentielle de ces substances viserait à moduler l'activité du système immunitaire, soit en stimulant certaines voies de signalisation, soit en atténuant d'autres, afin de favoriser le rétablissement d'un équilibre fonctionnel de la réponse immunitaire (159).

Cette stratégie s'inscrit dans une logique d'immuno-modulation adaptative, visant à accompagner les déséquilibres immunitaires observés dans certaines pathologies chroniques inflammatoires.

b. Objectif

L'objectif revendiqué de la micro-immunothérapie est d'optimiser le fonctionnement physiologique du système immunitaire afin de favoriser le rétablissement d'un état d'équilibre durable, tout en respectant les mécanismes naturels de régulation de l'organisme.

Dans le contexte de l'endométriose, au cours de laquelle plusieurs altérations de l'immunité innée et adaptative ont été décrites (160) notamment une activation accrue des macrophages, un déséquilibre dans la production de cytokines et un défaut de clairance des cellules endométriales ectopiques, cette approche vise théoriquement à contribuer à la modulation de l'inflammation chronique associée à la pathologie.

c. Application potentielle dans l'endométriose

Compte tenu du rôle majeur des mécanismes immunitaires dans la physiopathologie de l'endométriose, plusieurs auteurs ont proposé que les stratégies d'immunomodulation puissent

représenter une voie thérapeutique complémentaire. Les recherches actuelles portent notamment sur des approches ciblant les cytokines pro-inflammatoires, les cellules NK, les macrophages, les lymphocytes T régulateurs ainsi que différents points de contrôle de la réponse immunitaire (161).

À ce jour, la micro-immunothérapie appliquée spécifiquement à l'endométriose demeure toutefois peu documentée dans la littérature scientifique. Les données actuellement disponibles restent limitées et ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de cette approche dans l'endométriose. Par conséquent, la micro-immunothérapie ne fait pas partie des approches thérapeutiques recommandées dans les recommandations de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) pour la prise en charge de l'endométriose (162).

9. Approches physiques et techniques antalgiques non médicamenteuses

En complément de la prise en charge médicale, certaines approches non médicamenteuses peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose.

Un nombre croissant de femmes rapportent un bénéfice de la kinésithérapie pelvienne, notamment dans la gestion des douleurs pelviennes chroniques. Les techniques de massage, le travail myofascial et la libération des points gâchettes (trigger points) permettent de diminuer les tensions musculaires et d'améliorer la mobilité des tissus (2).

Selon la HAS, certaines approches non médicamenteuses ont montré une amélioration de la qualité de vie et peuvent être proposées en complément du traitement médical de l'endométriose, notamment l'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga (6).

a. Les thérapies par la chaleur et/ou le froid

Les thérapies thermiques constituent des approches non médicamenteuses fréquemment utilisées pour soulager les douleurs pelviennes et les symptômes prémenstruels. La chaleur et le froid peuvent être employés séparément ou en alternance, selon la nature de la douleur et la tolérance de la patiente.

(i). Thermothérapie

La chaleur peut être appliquée à l'aide de bouillottes, de ceintures chauffantes électriques ou de patches thermiques.

Son action repose principalement sur :

- un effet myorelaxant (diminution des spasmes utérins),
- une amélioration de la microcirculation locale,
- un effet antalgique par modulation des voies nociceptives.

Une revue de la littérature associée à une méta-analyse a montré une efficacité statistiquement significative de la thermothérapie dans la dysménorrhée primaire, bien que des essais cliniques de meilleure qualité méthodologique soient encore nécessaires pour consolider ces résultats.

Plusieurs études cliniques ont également rapporté une amélioration significative de la douleur menstruelle chez les adolescentes et les jeunes femmes utilisant la chaleur locale (163,164).

Toutefois, certaines données suggèrent que des exercices d'étirement actifs pourraient être plus efficaces que les compresses chaudes pour réduire la douleur dans la dysménorrhée, soulignant l'intérêt d'une approche multimodale.

(ii). Cryothérapie

La cryothérapie périnéale consiste à appliquer une poche de froid au contact du périnée.

Son mécanisme d'action repose sur :

- un effet antalgique par ralentissement de la conduction nerveuse,
- une diminution locale de l'inflammation,
- une réduction des œdèmes.

Une revue systématique récente suggère que les compresses froides pourraient être plus efficaces que les compresses chaudes pour réduire la douleur liée à la dysménorrhée, bien que les deux modalités entraînent une diminution significative de la douleur (165).

Concernant la tolérance, les données disponibles indiquent que l'application locale de froid n'augmente pas la fréquence des cystites chez les femmes prédisposées ; elle pourrait même contribuer à réduire les douleurs associées.

(iii). Thérapie combinée

L'association de chaleur abdominale (bouillotte) et de froid périnéal correspond à une technique dite de « thérapie de contraste » ou « dérivation », décrite dans la littérature sur la prise en charge des douleurs musculo-squelettiques (166).

Certaines patientes atteintes d'endométriose rapportent un bénéfice symptomatique avec cette approche :

- La chaleur abdominale exerce un effet décontractant et réconfortant, limitant les spasmes et les douleurs viscérales.
- Le froid périnéal apporte un effet antalgique et anti-inflammatoire, notamment en cas de sensations de pesanteur ou d'œdème.

Il est également possible d'alterner chaleur et froid en fonction du type de douleur (spasmodique, inflammatoire, neuropathique) et de la zone concernée.

Ces techniques sont simples, peu coûteuses et généralement bien tolérées. Elles peuvent être proposées en complément des traitements médicamenteux, dans une stratégie personnalisée.

b. La neurostimulation

La neurostimulation représente une approche non médicamenteuse visant à moduler la transmission des signaux douloureux par stimulation électrique ciblée. Elle suscite un intérêt croissant dans la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques, notamment dans l'endométriose.

(i). La neurostimulation électrique transcutanée (TENS)

La neurostimulation électrique transcutanée, ou TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), repose sur l'application d'électrodes à la surface cutanée délivrant un courant électrique contrôlé. Cette stimulation agit principalement selon le modèle du « gate control », en inhibant la transmission des influx douloureux au niveau médullaire. Elle favoriserait également la libération d'endorphines et modulerait l'activité des fibres nerveuses impliquées dans la douleur.

Des études cliniques ont tout de même rapporté une efficacité du TENS dans la prise en charge de la douleur pelvienne chronique ainsi que de la dysménorrhée primaire (167). Toutefois, malgré des résultats préliminaires encourageants, des essais cliniques complémentaires, reposant sur une méthodologie rigoureuse, restent nécessaires afin de préciser les paramètres optimaux de stimulation et de renforcer le niveau de preuve concernant l'efficacité de cette approche, elle n'est pas spécifiquement citée dans les recommandations officielles de la HAS sur la prise en charge de l'endométriose publiées à ce jour.

Sur le plan neuroanatomique, les zones de stimulation ciblées concernent principalement la charnière dorso-lombaire, située entre les vertèbres T12 et L3, ainsi que les plexus sacrés. Ces territoires présentent des liens étroits avec l'innervation pelvienne et avec les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Un déséquilibre de ces systèmes pourrait en effet participer à la chronicisation des douleurs observées dans l'endométriose.

La mise en place d'un protocole de stimulation électrique transcutanée (TENS) nécessite un encadrement médical, le plus souvent initié en milieu spécialisé ou hospitalier. Il est en effet essentiel qu'un professionnel de santé formé détermine les paramètres de stimulation les plus adaptés à chaque patiente et assure un suivi régulier. Les séances peuvent être réalisées de façon quotidienne ou hebdomadaire selon les protocoles et la réponse clinique, afin d'optimiser à la fois l'efficacité et la sécurité du dispositif.

Par ailleurs, certains dispositifs permettent d'associer la TENS à une stimulation vagale transcutanée décrite ci-dessous.

(ii). La stimulation auriculaire du nerf vague

Les données physiopathologiques suggèrent que le système nerveux autonome joue un rôle dans la progression de l'endométriose. Il a été montré que l'activation des fibres nerveuses sensitives et sympathiques pouvait favoriser le développement lésionnel par la libération de neuromédiateurs et l'activation de leurs récepteurs au sein des lésions. Chez les femmes atteintes d'endométriose, plusieurs observations évoquent une augmentation du tonus sympathique associée à une diminution de l'activité vagale, traduisant un déséquilibre autonome.

Dans ce contexte, une étude a exploré le rôle du nerf vague dans la progression de l'endométriose ainsi que le potentiel thérapeutique de sa stimulation (168). Les résultats ont mis en évidence, chez les patientes atteintes d'endométriose, une activité vagale diminuée par rapport aux sujets témoins.

Dans des modèles animaux présentant une endométriose établie, la stimulation du nerf vague a entraîné une réduction significative du poids des lésions, un ralentissement de leur progression ainsi qu'une diminution de la fibrogenèse. Cette intervention s'est également

accompagnée d'une amélioration de l'hyperalgésie observée dans ces modèles expérimentaux.

Ces résultats suggèrent que l'activation vagale pourrait exercer un effet modulateur sur l'inflammation, la douleur et la progression lésionnelle. Celle-ci est réalisée grâce à une électrode positionnée au niveau auriculaire, notamment dans la région de la cyma conchae, zone anatomique correspondant à une branche auriculaire du nerf vague. Cette approche vise à agir plus spécifiquement sur la régulation du système nerveux autonome.

La stimulation auriculaire du nerf vague apparaît ainsi comme une piste thérapeutique prometteuse. Néanmoins, les données cliniques restent encore limitées et des essais randomisés de grande ampleur sont nécessaires avant d'envisager une intégration systématique dans la pratique courante (168).

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien consiste principalement à informer les patientes de l'existence de ces approches complémentaires et à les orienter vers des professionnels formés lorsque cela est pertinent.

c. La técarthérapie ou diathermie

La técarthérapie, également appelée diathermie, repose sur l'application d'un courant électrique à fréquence moyenne (Medium Frequencies) sur les muscles et les nerfs. Cette technique vise à stimuler la circulation sanguine et lymphatique, à favoriser la cicatrisation tissulaire et à réduire la douleur dans les zones traitées.

Des études cliniques ont montré que l'application de radiofréquence à haute fréquence permettait un soulagement significatif de la douleur, grâce à une pénétration plus profonde des tissus que les méthodes conventionnelles de thermothérapie. L'effet analgésique optimal a été observé lorsque le courant était appliqué pendant cinq à sept minutes (169). Dans le cadre du post-partum, la técarthérapie a également permis de réduire immédiatement et significativement la douleur périnéale et l'inconfort, avec une diminution notable de l'usage d'antalgiques (170).

Pour les patientes atteintes d'endométriose, la técarthérapie peut être utilisée en complément d'autres traitements pour gérer les douleurs chroniques. Elle agit non seulement sur les zones directement touchées par les lésions endométriosiques, mais aussi sur les tissus périphériques qui peuvent être tendus ou hypersensibles, contribuant ainsi à une réduction de l'inflammation et à une amélioration du confort global.

10. Interventions non médicamenteuses

Les interventions non médicamenteuses occupent une place importante dans la prise en charge globale de l'endométriose. Elles visent à améliorer la qualité de vie, à réduire la douleur chronique et à agir sur les dimensions fonctionnelles et psychologiques de la maladie. Ces approches s'inscrivent dans une stratégie complémentaire, centrée sur la restauration du mouvement, la régulation du stress et la diminution des tensions tissulaires.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC), largement utilisée dans la prise en charge des douleurs chroniques, vise à développer des stratégies d'adaptation face à la douleur et à en réduire l'impact sur la vie quotidienne. Son efficacité a été démontrée dans différents contextes de douleur chronique et elle peut être intégrée dans un plan de traitement individualisé lorsque cela est nécessaire (2).

a. Thérapies de remise en mouvement

Les thérapies dites de « remise en mouvement » regroupent différentes approches telles que l'ostéopathie, l'acupuncture, la sophrologie, la kinésithérapie viscérale ou pelvi-périnéale, ainsi que certaines techniques de massage comme le Chi Nei Tsang.

Ces pratiques ont pour objectif de réduire les tensions musculo-fasciales, d'améliorer la mobilité pelvienne, de favoriser la circulation locale et de moduler la perception douloureuse.

La HAS hiérarchise les données scientifiques selon leur niveau de preuve, allant de 1 (haut niveau de preuve) à 4 (faible niveau de preuve, données peu robustes ou études non comparatives). Dans ce contexte, les données actuellement disponibles suggèrent que l'acupuncture, l'ostéopathie et le yoga peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie chez des patientes présentant des douleurs liées à l'endométriose (niveau de preuve 4).

Concernant plus spécifiquement l'acupuncture, plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont montré qu'elle permettait une réduction significative de la douleur ainsi qu'une diminution des taux sériques de CA-125, indépendamment de l'intervention de contrôle utilisée (171). Plus récemment, une revue a conclu que l'acupuncture entraînait des améliorations cliniquement pertinentes de la douleur pelvienne et pouvait être considérée comme une intervention thérapeutique potentielle dans l'endométriose (172).

Bien que les niveaux de preuve restent hétérogènes, ces approches semblent particulièrement intéressantes dans une logique multimodale associant traitements médicaux et stratégies corporelles.

b. Relaxation type Jacobson et drainages lymphatiques

La relaxation progressive de Jacobson, qui repose sur l'alternance volontaire de phases de contraction et de relâchement musculaire, a été étudiée chez des patientes atteintes d'endométriose (173). Les résultats suggèrent une amélioration de l'anxiété et de la qualité de vie (niveau de preuve 3), ce qui laisse envisager un bénéfice potentiel lié à la modulation du stress et à la diminution du tonus musculaire.

Par ailleurs, l'endométriose peut s'accompagner de phénomènes congestifs et inflammatoires, susceptibles d'entraîner des douleurs ainsi que des sensations de pesanteur ou de gonflement pelvien. Dans ce contexte, le drainage lymphatique manuel pourrait contribuer à diminuer l'œdème, améliorer la circulation locale et atténuer certaines tensions douloureuses. Ces techniques doivent être réalisées par des professionnels formés et s'intégrer dans une prise en charge globale.

c. Cures thermales

Certaines stations thermales proposent des programmes spécifiques destinés aux patientes atteintes d'endométriose, notamment à Luxeuil-les-Bains. Les eaux thermales, riches en sels minéraux et en oligo-éléments, sont reconnues pour leurs propriétés décongestionnantes, anti-inflammatoires et potentiellement cicatrisantes.

Les soins thermaux peuvent comprendre des bains généraux, des immersions en piscine thermale, des irrigations vaginales, différentes formes de douches thermales, des applications locales de boue ainsi que des ateliers éducatifs et des activités adaptées.

La cure thermique conventionnée s'étend sur une durée de 18 jours et peut, sous certaines conditions, être prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD). Deux formats d'intervention thermique sont généralement proposés : soit une cure spécifique dédiée à l'endométriose, organisée à des dates fixes dans le cadre d'une cure conventionnée en gynécologie, soit un module complémentaire, nommé « Répit endométriose », accessible tout au long de la saison thermique et pouvant être associé à une cure gynécologique libre ou conventionnée.

Ces programmes s'inscrivent dans une approche globale, visant à réduire la douleur, améliorer la mobilité pelvienne et offrir aux patientes un temps de répit face à l'évolution chronique de la maladie.

d. La procréation médicalement assistée

Chez certaines patientes atteintes d'endométriose, les difficultés de conception peuvent conduire à recourir à la PMA. En France, l'Assurance Maladie prend en charge à 100 % les frais liés à ces techniques, dans la limite de six tentatives d'insémination artificielle et de quatre tentatives de FIV, jusqu'à l'obtention d'une grossesse confirmée par échographie, et à condition que l'âge de la femme ne dépasse pas 43 ans.

e. Les techniques utilisées

(i). L'insémination artificielle

L'insémination artificielle constitue la technique d'assistance médicale à la procréation la plus simple et la moins invasive. Elle consiste à recueillir puis préparer le sperme du conjoint ou d'un donneur avant de l'injecter directement dans l'utérus de la patiente, au moment de l'ovulation. Cette procédure est généralement précédée d'un traitement de stimulation ovarienne afin de favoriser la maturation de follicules susceptibles d'être fécondés (174).

(ii). La fécondation In Vitro

La fécondation in vitro (FIV) représente une technique plus complexe. Elle repose sur la mise en contact de l'ovocyte et du spermatozoïde en laboratoire, en dehors de l'organisme. La patiente reçoit au préalable une stimulation ovarienne plus intense afin d'obtenir plusieurs follicules matures. Les ovocytes sont ensuite prélevés puis fécondés en laboratoire. Les embryons obtenus sont finalement transférés dans l'utérus deux à cinq jours après la fécondation.

Une variante de cette technique est la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Cette méthode consiste à injecter directement un spermatozoïde dans l'ovocyte à l'aide d'une micro-aiguille. Elle est particulièrement indiquée en cas d'infertilité masculine et permet de sélectionner un spermatozoïde présentant les meilleures caractéristiques de mobilité et de morphologie.

11. La préservation ovocytaire

Dans certaines situations, notamment lorsque la maladie risque d'altérer la réserve ovarienne ou lorsque des traitements chirurgicaux sont envisagés, une stratégie de préservation de la

fertilité peut être discutée avec la patiente. Plusieurs techniques de cryopréservation permettent aujourd'hui d'anticiper un éventuel projet parental ultérieur (175).

La vitrification des ovocytes constitue l'une des principales méthodes utilisées. Après une stimulation hormonale des ovaires, les ovocytes sont prélevés puis congelés selon une technique de vitrification. Ce procédé repose sur une congélation ultra-rapide par immersion dans de l'azote liquide à -196 °C, ce qui évite la formation de cristaux susceptibles d'endommager les cellules lors de la décongélation.

Une autre option repose sur la conservation du tissu ovarien. Cette technique consiste à prélever un fragment de tissu ovarien au cours d'une coelioscopie, puis à le congeler. Celui-ci pourra être réimplanté ultérieurement afin de restaurer une fonction ovarienne. Cette méthode est notamment envisagée chez les très jeunes patientes pour lesquelles la vitrification ovocytaire n'est pas toujours possible.

La cryopréservation d'embryons représente également une stratégie couramment utilisée dans les centres d'assistance médicale à la procréation. Pratiquée en routine depuis plus de vingt-cinq ans, cette technique consiste à congeler des embryons obtenus après fécondation in vitro afin de permettre leur transfert ultérieur. Aujourd'hui, plus de 90 % des embryons résistent à la décongélation, et le transfert d'un embryon congelé permet d'obtenir une naissance dans environ 10 % des cas.

En France, les techniques de prélèvement et de congélation des gamètes ou des tissus germinaux sont prises en charge par l'Assurance Maladie. En revanche, les frais liés à la conservation à long terme restent à la charge des patients.

VI. PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTES À L'OFFICINE : ACCOMPAGNEMENT PERSONNALISÉ, RÉSEAUX DE SOINS ET APPLICATION PRATIQUE

L'objectif de cette dernière partie est de définir, à partir des éléments précédemment abordés dans ce manuscrit, la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement lors de la prise en soins des patientes atteintes d'endométriose. Elle présente également le déroulement d'un atelier élaboré dans le cadre de cette thèse et proposé en une session aux patientes, avec le soutien d'une association.

A. Accueil et écoute des patientes atteintes d'endométriose à l'officine

L'officine constitue un lieu privilégié d'écoute et d'accompagnement des femmes atteintes d'endométriose, qu'un diagnostic ait été posé ou non. Le pharmacien joue un rôle central dans l'orientation, le repérage des symptômes, l'évaluation du retentissement et le soutien thérapeutique.

1. Interroger la patiente

En l'absence de diagnostic établi

Lorsque la patiente consulte pour des douleurs pelviennes ou menstruelles sans diagnostic formel, un interrogatoire structuré peut orienter vers une suspicion d'endométriose :

- Comment se déroulent vos cycles menstruels (réguliers, abondants, douloureux) ?
- Pouvez-vous décrire vos douleurs (localisation, intensité, type) ?
- À quel moment du cycle apparaissent-elles ?
- Présentez-vous des saignements anormaux ?
- Un professionnel de santé (gynécologue, sage-femme) a-t-il déjà évoqué des pistes de diagnostics ?
- Une échographie ou une IRM vous a-t-elle été prescrite ?
- Avez-vous un projet de grossesse (si la situation s'y prête) ?

L'objectif est d'identifier des signes d'alerte et, si nécessaire, d'orienter la patiente vers un professionnel de santé.

En cas de diagnostic déjà posé

Chez une patiente suivie pour endométriose, l'entretien portera notamment sur :

- le traitement prescrit et son observance ;
- la tolérance et les éventuels effets indésirables ;
- le ressenti global vis-à-vis du traitement ;
- les mesures hygiéno-diététiques mises en place (alimentation, activité physique) ;
- la réduction éventuelle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

2. Écouter la patiente

L'écoute constitue une étape essentielle de la prise en charge. Les patientes peuvent exprimer des doutes ou une lassitude vis-à-vis des traitements hormonaux :

- hésitation à poursuivre la contraception orale ;
- effets indésirables (troubles de l'humeur, fatigue, anxiété, baisse de libido, sécheresse vaginale, sensations de jambes lourdes) ;
- persistance de douleurs malgré le traitement ;
- crainte d'une aggravation en cas d'arrêt ;
- fatigue liée aux changements répétés de contraception.

Le pharmacien doit adopter une posture bienveillante, sans minimiser les symptômes ni banaliser les effets indésirables.

3. Respecter les choix de la patiente

Chaque endométriose est singulière, et chaque parcours thérapeutique l'est également. Il est essentiel :

- de ne pas généraliser les situations ;
- de respecter le choix ou le refus d'un traitement hormonal ;
- d'adapter l'accompagnement en fonction du profil évolutif de la maladie.

Plusieurs situations peuvent être rencontrées :

- maladie stable sans traitement hormonal ;
- progression des lésions sans traitement ;
- stabilité sous traitement hormonal ;
- progression malgré un traitement bien conduit.

L'objectif de l'équipe officinale est d'accompagner sans jugement, en tenant compte du vécu individuel.

4. Évaluer et suivre les douleurs

L'évaluation et le suivi de la douleur constituent un élément central de la prise en charge de l'endométriose, y compris à l'officine. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de premier recours, peut s'appuyer sur des outils simples tels que l'échelle visuelle analogique, l'échelle numérique ou des questionnaires spécifiques afin d'évaluer l'intensité et la nature des douleurs. Le suivi longitudinal, notamment via des carnets de douleur, permet d'apprécier l'efficacité des traitements et d'orienter les patientes en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes. Cette démarche s'inscrit dans une prise en charge globale et coordonnée, recommandée par les autorités de santé.

En effet, la douleur constitue le symptôme le plus fréquent et le plus invalidant de l'endométriose. Son évaluation régulière est indispensable (72).

L'interrogatoire doit préciser :

- la localisation,
- l'intensité,
- la fréquence,
- les circonstances d'apparition,
- le retentissement sur les activités quotidiennes.

Le repérage de douleurs inhabituelles ou particulièrement intenses doit conduire à une orientation médicale.

5. Repérer les douleurs anormales

Le repérage de douleurs inhabituelles ou particulièrement intenses listées dans la colonne de droite du tableau 9, doit conduire à une orientation médicale.

Tableau 9 : Comparaison des douleurs normales versus les douleurs anormales

Douleurs normales	Versus	Douleurs anormales
Inconfort		Douleurs importantes
Pas de douleurs pendant les relations sexuelles		Douleurs pendant les relations sexuelles (dyspareunies)
Crampes abdominales basses et douleurs au dos		Douleurs dans le bas-ventre, la vessie, le rectum, maux de dos intenses
Éventuellement constipation		Diarrhées ou constipation graves, ou sang dans les selles
Durée des douleurs : 1 à 4 jours		Douleurs se présentant pendant ou en-dehors des règles
Soulagées par l'ibuprofène ou le paracétamol		Généralement peu soulagées par l'ibuprofène ou le paracétamol
N'empêchent pas de vaquer à ses occupations quotidiennes		Empêchent de s'adonner aux activités normales du quotidien, répercussions sur la vie socio-professionnelle et personnelle

6. Quantifier la douleur

L'utilisation d'outils simples et validés permet d'objectiver l'intensité douloureuse. Les échelles numériques (0 à 10) sont les plus couramment utilisées, la patiente évaluant chaque type de douleur entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable ».

Un suivi cycle après cycle peut être proposé afin d'identifier une évolution ou une aggravation.

7. Accompagnement global des patientes

Au-delà de la douleur, il est important d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie (fatigue, sommeil, activité professionnelle, vie intime). L'équipe officinale peut encourager la tenue d'un carnet de suivi symptomatique et collaborer avec les autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins.

B. Exemples de prise en charge globale selon le profil des patientes

La prise en charge de l'endométriose doit être individualisée en fonction du profil clinique des patientes, de leurs symptômes prédominants et de leurs projets de vie, notamment en cas de désir de grossesse. Le pharmacien peut ainsi proposer un accompagnement global associant micronutrition, phytothérapie, conseils d'hygiène de vie et interventions non médicamenteuses. Les exemples suivants illustrent deux situations fréquemment rencontrées à l'officine.

1. Cas d'une endométriose douloureuse

Chez les patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose, l'objectif est principalement de **réduire l'inflammation, moduler la douleur et améliorer la qualité de vie**.

Une prise en charge de fond peut être mise en place en continu. Une supplémentation en omégas 3, notamment sous forme de DHA, peut être proposée à raison d'environ 600 mg par jour au cours d'un repas. Ces acides gras possèdent des propriétés anti-inflammatoires et peuvent contribuer à réduire l'intensité des douleurs. Lorsque l'amélioration reste insuffisante, il est possible d'envisager leur remplacement ou leur association avec des pré-résolvines, métabolites spécialisés impliqués dans la résolution de l'inflammation.

La vitamine D occupe également une place importante dans la modulation immunitaire et inflammatoire. Une supplémentation d'au moins 4000 UI par jour peut être proposée au cours d'un repas contenant des lipides. En cas de carence documentée, des doses plus élevées, comprises entre 6000 et 10 000 UI par jour, peuvent être nécessaires afin d'atteindre un objectif sérique situé entre 60 et 80 ng/ml.

Le magnésium, sous forme bien assimilée comme le bisglycinate ou le glycérophosphate, peut être conseillé à raison d'environ 300 mg de magnésium élémentaire une à trois fois par jour, afin de contribuer à la relaxation musculaire et à la modulation du stress, souvent impliqué dans la majoration des douleurs.

Un traitement de fond peut être mis en place sur une période d'environ trois mois. Le curcuma, standardisé en curcuminoïdes, peut être prescrit à une dose d'environ 750 mg par jour, en respectant les précautions d'usage et en prenant en compte les potentielles interactions médicamenteuses. La palmitoyléthanolamide (PEA) peut également être proposée, initialement à 600 mg par jour, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et neuromodulatrices.

En cas de réponse insuffisante après trois mois, une augmentation progressive des doses peut être envisagée lors d'une nouvelle séquence thérapeutique, sous surveillance adaptée.

En complément de cette prise en charge de fond, certaines mesures peuvent être proposées pour soulager les épisodes douloureux. L'application locale d'une huile de massage associant du CBD et certaines huiles essentielles antalgiques et anti-inflammatoires, telles que le poivre noir, le gingembre ou l'ylang-ylang complète, peut contribuer à diminuer les douleurs pelviennes lorsqu'elle est appliquée sur le bas-ventre et la région lombaire.

Par ailleurs, différentes approches non médicamenteuses peuvent être recommandées. L'utilisation de bouillottes chauffantes, la cryothérapie périnéale, ou encore la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) peuvent apporter un soulagement complémentaire chez certaines patientes.

2. Cas d'une endométriose avec désir de grossesse

Chez les patientes présentant une endométriose associée à un **projet de grossesse**, la prise en charge doit être adaptée afin de soutenir l'équilibre inflammatoire et immunitaire tout en respectant la fertilité.

Les compléments alimentaires doivent être interrompus dès l'obtention d'un test de grossesse positif, sauf avis médical contraire. Comme dans les formes douloureuses, une supplémentation de base peut être envisagée. Les oméga-3, en particulier le DHA à raison d'environ 600 mg par jour, contribuent à réduire l'inflammation et à soutenir la fluidité membranaire des cellules. En cas de réponse insuffisante, l'usage de pré-résolvines peut également être considéré. La vitamine D peut être proposée à au moins 4 000 UI par jour, avec un objectif sérique compris entre 60 et 80 ng/ml, et des doses plus élevées peuvent être nécessaires en cas de carence. Le magnésium, sous forme bien assimilée, peut être conseillé à raison d'environ 300 mg de magnésium élémentaire une à trois fois par jour. Dans le cadre d'un projet de grossesse, une supplémentation en vitamines B9 et B12 sous formes méthylées peut également être recommandée, avec des doses adaptées aux résultats biologiques.

Un traitement de fond sur environ trois mois peut associer différentes approches naturelles. Le gingembre, utilisé à raison d'environ 2 g de poudre par jour, peut contribuer à réduire l'inflammation et les douleurs menstruelles. Certaines approches non médicamenteuses peuvent compléter la prise en charge globale. Les cures thermales, ainsi que des pratiques telles que l'ostéopathie ou l'acupuncture, peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie et à réduire certains symptômes associés à l'endométriose. Ces exemples illustrent l'intérêt d'une approche individualisée et multidisciplinaire de la maladie, dans laquelle le pharmacien d'officine joue un rôle clé pour l'accompagnement thérapeutique, l'orientation vers les professionnels de santé et la mise en place de stratégies complémentaires visant à optimiser le confort et la qualité de vie des patientes.

C. Filières pluriprofessionnelles de soins et associations

1. La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose

Face à l'impact majeur de l'endométriose sur la santé et la qualité de vie des femmes, une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose a été lancée en France en février 2022. Cette initiative vise à améliorer la reconnaissance et la prise en charge de cette pathologie encore trop souvent diagnostiquée tardivement.

La stratégie nationale de prise en charge de l'endométriose repose sur plusieurs axes prioritaires. Elle vise tout d'abord à développer la recherche scientifique afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie et d'identifier des approches thérapeutiques plus efficaces et mieux adaptées aux patientes. Un second objectif concerne la formation des professionnels de santé et la sensibilisation du grand public. L'adaptation de la formation initiale des professionnels a été engagée par le décret de septembre 2020 et complétée par le développement de formations continues destinées aux praticiens déjà en exercice. Parallèlement, des actions d'information destinées au grand public ont été mises en place, notamment via le site officiel de santé publique. Enfin, cette stratégie prévoit la structuration de filières régionales de soins dédiées à l'endométriose, permettant d'améliorer l'accès au diagnostic et de proposer un parcours de soins coordonné, adapté à la sévérité de la pathologie.

2. Les filières régionales de prise en charge de l'endométriose

Les filières régionales constituent un dispositif structuré réunissant, au sein d'une même région, des structures et des professionnels de santé disposant d'une expertise reconnue dans la prise en charge de l'endométriose. Elles ont pour objectif de faciliter l'accès des patientes à des professionnels formés, d'améliorer la précocité du diagnostic et de proposer une prise en charge graduée en fonction de la complexité de la maladie. Ces filières contribuent également à renforcer la coordination entre les différents acteurs du parcours de soins, favorisant ainsi une meilleure qualité de suivi et une adaptation personnalisée aux besoins des patientes.

Certaines filières sont aujourd'hui pleinement opérationnelles et disposent d'un site internet dédié permettant d'orienter les patientes et les professionnels. D'autres sont encore en cours de structuration. Dans la région des Hauts-de-France, la filière régionale dédiée à l'endométriose est en cours de déploiement sous le nom ENDHAUTS.

3. Une organisation des soins en trois niveaux

Afin d'adapter la prise en charge à la sévérité et à la complexité des situations cliniques, les filières régionales reposent sur une organisation en trois niveaux de soins, placée sous la coordination des Agences Régionales de Santé (ARS).

Le niveau 1 de la prise en charge de l'endométriose correspond à la prise en charge de proximité. Il regroupe les professionnels de premier recours, tels que les médecins généralistes, les sages-femmes et les gynécologues de ville, capables d'identifier les signes évocateurs de la maladie, de réaliser un premier bilan diagnostique et de proposer une prise en charge initiale. Ce niveau inclut également les professionnels impliqués dans l'orientation des patientes et les équipes officinales, qui peuvent jouer un rôle essentiel dans le repérage des symptômes et l'orientation vers des spécialistes compétents. Par ailleurs, lorsque les infirmières scolaires ont été formées à cette pathologie, elles peuvent constituer une porte d'entrée vers le diagnostic chez les adolescentes.

Le niveau 2 correspond à la prise en charge spécialisée de seconde intention. Il regroupe les centres hospitaliers et certaines cliniques disposant des compétences nécessaires pour diagnostiquer et traiter les formes d'endométriose légères à modérées. À ce stade, les patientes peuvent également être orientées vers des structures spécifiques lorsque cela est nécessaire, notamment vers l'assistance médicale à la procréation ou vers les centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur chronique.

Le niveau 3 est dédié à la prise en charge des formes les plus complexes d'endométriose. Il regroupe des centres experts disposant d'équipes hautement spécialisées dans divers domaines, tels que la chirurgie des lésions complexes, l'imagerie spécialisée, la gestion de la douleur chronique ou le traitement de l'infertilité. Ces centres, généralement implantés dans des centres hospitaliers universitaires ou des cliniques référentes, assurent également une fonction de coordination régionale afin d'optimiser le parcours de soins et la prise en charge multidisciplinaire des patientes. Ils organisent notamment des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) permettant de discuter collectivement des cas complexes, participent à la formation des professionnels de santé et contribuent au développement de projets de recherche.

4. Le réseau EndoAct France et l'implication des pharmaciens

Dans ce contexte de structuration du parcours de soins, certaines initiatives visent également à renforcer l'implication des pharmaciens dans le repérage et l'accompagnement des patientes. C'est notamment le cas du réseau EndoAct France, premier réseau national de pharmacies spécifiquement formées à l'endométriose.

Ce dispositif a pour objectif de fédérer les pharmacies volontaires autour d'une mission commune : faciliter le parcours de soins des femmes atteintes ou susceptibles d'être atteintes d'endométriose. La première mission du réseau consiste à contribuer à la réduction de l'errance diagnostique en améliorant le repérage des signes évocateurs de la maladie et en orientant les patientes vers les professionnels de santé les plus adaptés.

Une fois leur formation validée via un questionnaire de connaissances, les professionnels accèdent à l'ensemble des outils proposés par le dispositif, comprenant notamment des supports destinés à faciliter le repérage des symptômes et l'orientation des patientes. Ils peuvent également prendre part à une expérimentation nationale évaluant le rôle potentiel des pharmacies dans la réduction du délai diagnostique de l'endométriose. Cependant, il est important de souligner qu'à ce jour, les pharmacies ne sont pas encore officiellement reconnues dans les textes réglementaires comme des acteurs formels du parcours de soins de cette pathologie. Le dispositif EndoAct France participe ainsi à faire évoluer cette reconnaissance en démontrant l'intérêt de l'implication des équipes officinales dans la prise en charge des patientes.

5. Le rôle des associations de patientes : l'exemple d'EndoFrance

Les associations de patientes jouent également un rôle essentiel dans l'amélioration de la prise en charge de l'endométriose. Parmi elles, l'association EndoFrance occupe une place majeure en France.

Créée pour soutenir les personnes concernées par l'endométriose ainsi que leur entourage, l'association EndoFrance développe de multiples actions d'information, de sensibilisation et d'accompagnement. Elle a reçu un agrément du ministère de la Santé en septembre 2018, puis du ministère de l'Éducation nationale en janvier 2024, ce qui lui permet notamment de mener des initiatives de sensibilisation auprès du grand public et des jeunes. Parallèlement, EndoFrance collabore avec les pouvoirs publics et les professionnels de santé dans le but d'améliorer le parcours de soins des patientes et de contribuer à la réduction du délai diagnostique de cette pathologie. À travers ses actions, l'association contribue à faire

connaître l'endométriose, à rompre l'isolement des patientes et à favoriser une meilleure reconnaissance de la maladie.

6. Mise en application à l'officine : organisation d'un atelier d'accompagnement avec l'association EndoFrance

a. Contexte et objectifs

Dans la continuité de ce travail de thèse consacré à la prise en charge globale de l'endométriose, une action concrète d'accompagnement des patientes a été mise en place au sein de l'officine dans laquelle j'exerce. En collaboration avec EndoFrance, un atelier d'information et d'échange sur l'endométriose s'est tenu le 24 mai 2025, visant à créer un espace où les patientes pouvaient accéder à une information fiable et compréhensible sur cette pathologie encore trop souvent méconnue. L'initiative avait également pour objectif de montrer concrètement le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des femmes concernées, en mettant l'accent sur des conseils personnalisés en micronutrition, en phytothérapie et dans la gestion non médicamenteuse de la douleur.

Cet atelier s'inscrivait également dans une démarche de sensibilisation et d'éducation, en permettant aux patientes d'échanger librement sur leur vécu, leurs difficultés quotidiennes et les solutions pouvant contribuer à améliorer leur qualité de vie.

b. Public cible et recrutement des participantes

Le public cible de cet atelier était constitué de femmes atteintes d'endométriose ou présentant des symptômes évocateurs de la pathologie. Le recrutement des participantes s'est principalement effectué directement au comptoir de l'officine en commençant par la mise à disposition d'un flyer de promotion de l'atelier (**Annexe 1**). Les patientes susceptibles d'être concernées étaient notamment identifiées lors de la délivrance de prescriptions fréquemment associées à la prise en charge de l'endométriose, telles que des contraceptions hormonales prescrites dans ce contexte ou des anti-inflammatoires utilisés dans le traitement des douleurs menstruelles, comme le flurbiprofène (Antadys®).

Lorsque la situation s'y prêtait, une information leur était proposée sur l'existence de cet atelier, avec une invitation à y participer si elles le souhaitaient. Cette approche personnalisée a permis de toucher des patientes directement concernées par la pathologie et intéressées par des solutions complémentaires pour mieux gérer leurs symptômes.

c. Organisation et déroulement de l'atelier

L'atelier a été conçu de manière interactive afin de favoriser les échanges et l'implication des participantes.

Plusieurs outils pédagogiques ont été proposés :

- **Présentation de l'utilisation d'un dispositif TENS (stimulation nerveuse électrique transcutanée)**

Un dispositif TENS a été mis à disposition afin de montrer concrètement aux patientes son fonctionnement, la mise en place des électrodes et les différents programmes disponibles pour la gestion de la douleur. Cette démonstration a été réalisée avec l'aide de ma sœur, elle-même

atteinte d'endométriose et utilisatrice de ce dispositif, ce qui lui permettait d'apporter un témoignage particulièrement concret et authentique sur son utilisation au quotidien.

- **Jeu de cartes interactif sur les idées reçues autour de l'endométriose**

Un jeu de cartes sous forme de questions-réponses a été proposé aux participantes afin d'aborder de manière ludique certaines idées reçues concernant l'endométriose. Cet outil a permis de susciter des échanges et de corriger certaines fausses croyances encore largement répandues.

- **Mise à disposition de supports d'information**

Des flyers informatifs sur différents sujets en lien avec l'endométriose ont également été distribués afin de permettre aux participantes de poursuivre leur information après l'atelier (**Annexes 2 et 3**).

- **Distribution de fiches conseils (Annexes 4)**

Des fiches pratiques réalisées spécifiquement pour cet atelier ont été mises à disposition des patientes. Elles abordent différents thèmes tels que l'alimentation, la micronutrition ou encore certaines approches complémentaires pouvant être proposées à l'officine.

- **Présentation de compléments alimentaires disponibles à l'officine**

Une table de présentation a été installée avec différents compléments alimentaires disponibles à la pharmacie, notamment issus de laboratoires spécialisés en micronutrition tels que PiLeJe ou Therascience. Cette présentation a permis d'expliquer aux patientes les indications potentielles de ces produits dans le cadre d'une prise en charge globale de l'endométriose.

- **Projection d'une vidéo de sensibilisation d'EndoFrance**

Une vidéo réalisée par l'association EndoFrance a été diffusée afin de sensibiliser les participantes à l'impact de l'endométriose dans la vie quotidienne des femmes atteintes.

- **Explications pédagogiques sur les lésions d'endométriose**

Une bénévole de l'association EndoFrance est également intervenue pour expliquer, à l'aide de supports visuels, les mécanismes de la maladie ainsi que les différentes formes de lésions, notamment celles liées à l'endométriose et à l'adénomyose. Cette présentation a permis aux patientes de mieux comprendre la physiopathologie de leur pathologie.

d. Retour d'expérience et perspectives

Les échanges avec les patientes lors de cet atelier ont été particulièrement marquants. De nombreuses participantes ont exprimé leur sentiment d'isolement face à la maladie, ainsi que leur difficulté à trouver des solutions efficaces pour soulager leurs douleurs ou à identifier les professionnels de santé vers lesquels se tourner.

Les discussions ont révélé la souffrance souvent importante des patientes, tout en mettant en lumière leur besoin d'écoute, d'information et de soutien. Cet espace d'échange bienveillant a permis aux participantes de partager leur vécu et leurs expériences, favorisant ainsi un dialogue ouvert sur les impacts physiques, psychiques et sociaux de la maladie. Cette expérience a par ailleurs renforcé ma conviction quant à l'importance du rôle du pharmacien d'officine, qui peut intervenir de manière concrète dans l'accompagnement des patientes, en apportant des conseils personnalisés et un soutien adapté à leur quotidien. Elle m'a donné l'envie d'approfondir mes connaissances dans ce domaine afin d'optimiser la qualité du conseil officinal.

Dans cette perspective, j'ai effectué et obtenu une formation certifiante dédiée à l'endométriose proposée par le Moniteur des Pharmaciens, afin de mieux comprendre cette pathologie complexe et d'améliorer l'accompagnement des patientes à l'officine (**Annexe 5**).

Ce travail s'inscrit dans une démarche de valorisation du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'endométriose, pathologie chronique encore largement sous-diagnostiquée et ayant un impact important sur la qualité de vie des patientes. La mise en place d'un atelier en collaboration avec l'association EndoFrance avait pour objectif de proposer une approche éducative globale, centrée sur l'information, le conseil officinal et les approches complémentaires.

Les résultats de cette initiative mettent en évidence un important besoin d'information et d'accompagnement. L'intérêt des patientes pour les thématiques abordées, notamment l'éducation, la micronutrition et la phytothérapie, souligne une attente d'une prise en charge plus globale et accessible. L'officine apparaît ainsi comme un lieu pertinent pour renforcer l'éducation des patientes et favoriser leur autonomie dans la gestion de leur pathologie.

Ces observations sont cohérentes avec les données de la littérature, qui rapportent un retard diagnostique fréquent dans l'endométriose ainsi qu'un retentissement majeur sur la qualité de vie. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine, professionnel de santé de premier recours, joue un rôle essentiel dans le repérage, l'orientation et l'accompagnement des patientes. Sa proximité et son accessibilité en font un acteur clé du parcours de soins.

L'intérêt croissant pour les approches complémentaires telles que la micronutrition et la phytothérapie reflète une demande des patientes pour des solutions de soutien. Ces pratiques doivent toutefois s'inscrire dans une démarche encadrée, fondée sur des données scientifiques et un conseil officinal rigoureux afin de garantir sécurité et pertinence.

Ce travail présente certaines limites, notamment le faible nombre de participantes et un biais de sélection lié au caractère volontaire de l'atelier. Les échanges reposent également sur des ressentis subjectifs et l'absence de suivi à long terme ne permet pas d'évaluer l'impact durable de l'intervention.

Malgré ces limites, cette expérience met en évidence l'intérêt de développer des actions d'éducation thérapeutique en officine. Elle ouvre des perspectives concernant la structuration de ce type d'atelier, le renforcement de la formation des pharmaciens et le développement de collaborations interprofessionnelles et associatives.

CONCLUSION

L'endométriose est une pathologie chronique fréquente chez la femme en âge de procréer, responsable d'un retentissement important sur la qualité de vie. Sa prise en charge repose encore principalement sur des traitements médicamenteux et chirurgicaux, mais tend à s'ouvrir à des approches complémentaires visant à améliorer le confort des patientes.

Le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans ce parcours de soins, grâce à sa proximité avec les patientes. Il contribue au repérage des symptômes, à l'orientation vers les professionnels de santé adaptés et à la délivrance de conseils personnalisés.

L'expérience menée au travers d'un atelier en collaboration avec l'association EndoFrance a illustré l'importance de ce rôle et mis en évidence un besoin fort d'information et d'accompagnement des patientes.

Ainsi, le développement d'actions d'éducation thérapeutique en officine et le renforcement de la formation des pharmaciens pourraient contribuer à améliorer le repérage précoce de l'endométriose et la qualité de la prise en charge. Le pharmacien s'affirme alors comme un acteur de proximité essentiel dans une prise en charge globale et pluridisciplinaire. Mieux repérer, mieux accompagner, mieux écouter : c'est tout l'enjeu du rôle du pharmacien dans l'endométriose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de lutte contre l'endométriose [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2022 [cité 30 déc 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie-endometrioise.pdf>
2. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 14 nov 2022;379:e070750. doi:10.1136/bmj-2022-070750 PubMed PMID: 36375827.
3. Inserm. Endométriose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2025 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometrioise/>
4. Bina F, Soleymani S, Toliat T, Hajimahmoodi M, Tabarraei M, Abdollahi M, et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. janv 2019;139:76-90. doi:10.1016/j.phrs.2018.11.008 PubMed PMID: 30412733.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009 PubMed PMID: 35350465; PubMed Central PMCID: PMC8951218.
6. Haute Autorité de santé. Endométriose : prise en charge de la douleur pelvienne chronique [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/endometrioise_reco.pdf
7. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. mars 2017;6(1):34-41. doi:10.1007/s13669-017-0187-1 PubMed PMID: 29276652; PubMed Central PMCID: PMC5737931.
8. EndoFrance. Enquête nationale sur le parcours des femmes atteintes d'endométriose [Internet]. 2020 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://endofrance.org/>
9. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 26 mai 2021;22(11):5644. doi:10.3390/ijms22115644 PubMed PMID: 34073257; PubMed Central PMCID: PMC8198999.
10. Modzelewski S, Oracz A, Żukow X, Ilendo K, Śledzikowka Z, Waszkiewicz N. Premenstrual syndrome: new insights into etiology and review of treatment methods. *Front Psychiatry*. 2024;15:1363875. doi:10.3389/fpsyt.2024.1363875 PubMed PMID: 38716118; PubMed Central PMCID: PMC11075635.
11. SPF. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017 [Internet]. [cité 6 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-endometrioise-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>
12. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2001;943:131-47. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03797.x PubMed PMID: 11594534.
13. Minker C. Endométriose : bien comprendre la maladie pour optimiser le conseil à l'officine [Formation]. Formation présenté à. mai 2025.
14. Worley M, Welch W, Berkowitz R, Ng SW. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 6 mars 2013;14(3):5367-79. doi:10.3390/ijms14035367

15. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2002;955:75-85; discussion 86-88, 396-406. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x PubMed PMID: 11949967.
16. Peyneau M, Kavian N, Chouzenoux S, Nicco C, Jeljeli M, Toullec L, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 juin 2019;116(24):11894-9. doi:10.1073/pnas.1820469116 PubMed PMID: 31142643; PubMed Central PMCID: PMC6575600.
17. Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 10 avr 2023;24(8):6992. doi:10.3390/ijms24086992 PubMed PMID: 37108154; PubMed Central PMCID: PMC10138736.
18. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2014;1317:17-23. doi:10.1111/nyas.12411 PubMed PMID: 24738993.
19. Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabaramiri M, Namdari M, Esmaeilzadeh S. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assist Reprod.* 22 août 2019;23(3):225-9. doi:10.5935/1518-0557.20190020 PubMed PMID: 30969738; PubMed Central PMCID: PMC6724390.
20. Lee GJ, Porreca F, Navratilova E. Prolactin and pain of endometriosis. *Pharmacol Ther.* juill 2023;247:108435. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108435 PubMed PMID: 37169264; PubMed Central PMCID: PMC12181984.
21. Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci.* mai 2015;36(5):270-6. doi:10.1016/j.tips.2015.03.004 PubMed PMID: 25899467.
22. Carlini SV, Lanza di Scalea T, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. *Int J Womens Health.* 2022;14:1783-801. doi:10.2147/IJWH.S297062 PubMed PMID: 36575726; PubMed Central PMCID: PMC9790166.
23. Viaud-Poubeau leatitia. Prise en charge de la douleur dans l'endométriose [Thèse d'exercice de pharmacie]. [Lille]: Université de Lille; 2024.
24. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primer.* 19 juill 2018;4(1):9. doi:10.1038/s41572-018-0008-5 PubMed PMID: 30026507.
25. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 27 mai 2021;184(11):2807-24. doi:10.1016/j.cell.2021.04.041 PubMed PMID: 34048704.
26. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 juin 2026]. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/endocrinologie-de-la-reproduction-féminine/endocrinologie-de-la-reproduction-féminine>
27. Endométriose ovarienne - CEC. Centre de l'Endométriose Complexe [Internet]. [cité 6 févr 2026]. Disponible sur: <https://centre-endometriose-complexe.com/endometriose/endometriose-ovarienne/>
28. Giorgi M, Raimondo D, Pacifici M, Bartiromo L, Candiani M, Fedele F, et al. Adenomyosis among patients undergoing postpartum hysterectomy for uncontrollable

- uterine bleeding: A multicenter, observational, retrospective, cohort study on histologically-based prevalence and clinical characteristics. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. août 2024;166(2):849-58. doi:10.1002/ijgo.15452 PubMed PMID: 38494900.
29. UF Health. Premenstrual Syndrome - UF Health [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://ufhealth.org/conditions-and-treatments/premenstrual-syndrome>
 30. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med*. mai 2003;21(2):145-54. doi:10.1055/s-2003-41321 PubMed PMID: 12917784.
 31. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 19 avr 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698/> PubMed PMID: 32809533.
 32. Guo C, Zhang C. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Front Microbiol*. 2024;15:1363455. doi:10.3389/fmicb.2024.1363455 PubMed PMID: 38505548; PubMed Central PMCID: PMC10948423.
 33. Tanaka K, Mayne L, Khalil A, Baartz D, Eriksson L, Mortlock SA, et al. The role of the endocannabinoid system in aetiopathogenesis of endometriosis: A potential therapeutic target. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. janv 2020;244:87-94. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.11.012 PubMed PMID: 31785471.
 34. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Prise en charge de l'endométriose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometrioise
 35. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 1 janv 2015;21(1):136-52. doi:10.1093/humupd/dmu046
 36. Maia J, Fonseca BM, Teixeira N, Correia-da-Silva G. The fundamental role of the endocannabinoid system in endometrium and placenta: implications in pathophysiological aspects of uterine and pregnancy disorders. *Hum Reprod Update*. 18 juin 2020;26(4):586-602. doi:10.1093/humupd/dmaa005 PubMed PMID: 32347309; PubMed Central PMCID: PMC7317288.
 37. Sinclair J, Collett L, Abbott J, Pate DW, Sarris J, Armour M. Effects of cannabis ingestion on endometriosis-associated pelvic pain and related symptoms. *PloS One*. 2021;16(10):e0258940. doi:10.1371/journal.pone.0258940 PubMed PMID: 34699540; PubMed Central PMCID: PMC8547625.
 38. Bouaziz J, Bar On A, Seidman DS, Soriano D. The Clinical Significance of Endocannabinoids in Endometriosis Pain Management. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 avr 2017;2(1):72-80. doi:10.1089/can.2016.0035 PubMed PMID: 28861506; PubMed Central PMCID: PMC5436335.
 39. Bilgic E, Guzel E, Kose S, Aydin MC, Karaismailoglu E, Akar I, et al. Endocannabinoids modulate apoptosis in endometriosis and adenomyosis. *Acta Histochem*. juin 2017;119(5):523-32. doi:10.1016/j.acthis.2017.05.005 PubMed PMID: 28549792.
 40. Sanchez AM, Cioffi R, Viganò P, Candiani M, Verde R, Piscitelli F, et al. Elevated Systemic Levels of Endocannabinoids and Related Mediators Across the Menstrual Cycle in Women With Endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. août 2016;23(8):1071-9. doi:10.1177/1933719116630414 PubMed PMID: 26887427.

41. Breton Z, Gouesbet S, Indersie E, Gabillet M, Tran VT, Aflak N, et al. Endometriosis Diagnostic Delay and Its Correlates: Results from the ComPaRe-Endometriosis Cohort. *J Womens Health*. 26 sept 2025;15409996251380129. doi:10.1177/15409996251380129
42. Inserm. Diagnostiquer l'endométriose avec un test salivaire, vraiment ? Salle de presse de l'Inserm [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/canal-detox/diagnostiquer-lendometriose-avec-un-test-salivaire-vraiment-un-point-sur-les-nouvelles-donnees/>
43. Vanhie A, Caron E, Vermeersch E, O D, Tomassetti C, Meuleman C, et al. Circulating microRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Endometriosis Diagnosis—A Systematic Review. *Biomedicines*. 17 avr 2024;12(4):888. doi:10.3390/biomedicines12040888
44. Scheck SM, Henry C, Bedford N, Abbott J, Wynn-Williams M, Yazdani A, et al. Non-invasive tests for endometriosis are here; how reliable are they, and what should we do with the results? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. avr 2024;64(2):168-70. doi:10.1111/ajo.13765
45. Candau Y, Estrade DJP, Roman PH. Enquête sur le parcours des femmes souffrant d'endométriose. 2020.
46. Norinho P, Martins MM, Ferreira H. A systematic review on the effects of endometriosis on sexuality and couple's relationship. *Facts Views Vis ObGyn*. 8 oct 2020;12(3):197-205. PubMed PMID: 33123695; PubMed Central PMCID: PMC7580264.
47. Maulenkul T, Kuandyk A, Makhadiyeva D, Dautova A, Terzic M, Oshibayeva A, et al. Understanding the impact of endometriosis on women's life: an integrative review of systematic reviews. *BMC Womens Health*. 19 sept 2024;24:524. doi:10.1186/s12905-024-03369-5 PubMed PMID: 39300399; PubMed Central PMCID: PMC11411992.
48. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. août 2011;96(2):366-373.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090 PubMed PMID: 21718982; PubMed Central PMCID: PMC3679489.
49. Coelho Neto MA, Martins W de P, Luz CM da, Jianini BTGM, Ferriani RA, Navarro PA. Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. mai 2016;38(5):218-24. doi:10.1055/s-0036-1584126 PubMed PMID: 27196950; PubMed Central PMCID: PMC10309427.
50. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, Uccello M, Kalaitzopoulos DR, Perez-Fidalgo JA, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets—a narrative review. *Ann Transl Med*. déc 2020;8(24):1712-1712. doi:10.21037/atm-20-3022a
51. Dixon-Suen SC, Webb PM, Wilson LF, Tuesley K, Stewart LM, Jordan SJ. The Association Between Hysterectomy and Ovarian Cancer Risk: A Population-Based Record-Linkage Study. *J Natl Cancer Inst*. 1 oct 2019;111(10):1097-103. doi:10.1093/jnci/djz015 PubMed PMID: 30753695; PubMed Central PMCID: PMC6792101.
52. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical

- analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. mai 2006;101(2):331-41. doi:10.1016/j.ygyno.2005.11.033 PubMed PMID: 16473398.
53. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 2006;21(5):1237-42. doi:10.1093/humrep/dei462 PubMed PMID: 16431901.
 54. Huang E, Wang X, Chen L. Regulated Cell Death in Endometriosis. *Biomolecules*. févr 2024;14(2):142. doi:10.3390/biom14020142
 55. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. avr 2012;71(4):337-44. doi:10.1016/j.maturitas.2012.01.018 PubMed PMID: 22364708.
 56. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. août 2010;151(2):193-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.04.002 PubMed PMID: 20444534.
 57. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Carbone F, Palaia I, Bogani G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci*. nov 2023;30(11):3135-43. doi:10.1007/s43032-023-01266-0 PubMed PMID: 37217824; PubMed Central PMCID: PMC10643411.
 58. Paitraud D. RYEQO : trithérapie orale dans le traitement symptomatique du fibrome utérin et de l'endométriose [VIDAL] [Internet]. 2025 [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31164-ryeqo-trithérapie-orale-dans-le-traitement-symptomatique-du-fibrome-uterin-et-de-l-endometrioise.html>
 59. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2022;399(10343):2267-79. doi:10.1016/S0140-6736(22)00622-5 PubMed PMID: 35717987.
 60. Haute Autorité de Santé. RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg – Avis de la Commission de la Transparence (CT-21032) [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2022 [cité 20 févr 2026]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/ryeqo_ct21032.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/ryeqo_ct21032.pdf).
 61. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*. 4 janv 2019;7(1):5. doi:10.3390/biomedicines7010005 PubMed PMID: 30621143; PubMed Central PMCID: PMC6466056.
 62. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000068. doi:10.1002/14651858.CD000068 PubMed PMID: 10796483.
 63. IFEM Endo (Institut Francophone d'Endométriose). Chirurgie de l'endométriose gynécologique [IFEM Endo] [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.institutendometrioise.com/chirurgie-de-l-endometrioise/chirurgie-gynecologique/>
 64. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1 mars 2014;29(3):400-12. doi:10.1093/humrep/det457

65. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 oct 2020;10(10):CD011031. doi:10.1002/14651858.CD011031.pub3 PubMed PMID: 33095458; PubMed Central PMCID: PMC8428328.
66. Boroncsok D, Filó A, Török M, Vágó H, Ács N, Sobel G. The Role of Lifestyle and Diet in the Treatment of Endometriosis: A Review. *Nutrients*. 1 janv 2026;18(1):142. doi:10.3390/nu18010142
67. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr*. 2023;10:1089891. doi:10.3389/fnut.2023.1089891 PubMed PMID: 36875844; PubMed Central PMCID: PMC9983692.
68. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. déc 2012;67(6):499-504. PubMed PMID: 23334113.
69. Viganò P, Abodi M, Benaglia L, Bolis I, Casalechi M, Ferraro C, et al. Effectiveness of an anti-inflammatory diet before in vitro fertilisation in women with endometriosis: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. déc 2025;15(12):e108596. doi:10.1136/bmjopen-2025-108596
70. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). INRS [Internet]. [cité 4 avr 2026]. Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action – Risques. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
71. Dutta S, Banu SK, Arosh JA. Endocrine disruptors and endometriosis. *Reprod Toxicol Elmsford N*. janv 2023;115:56-73. doi:10.1016/j.reprotox.2022.11.007 PubMed PMID: 36436816.
72. Wieczorek K, Szczęsna D, Jurewicz J. Environmental Exposure to Non-Persistent Endocrine Disrupting Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 5 mai 2022;19(9):5608. doi:10.3390/ijerph19095608
73. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients*. 16 juin 2023;15(12):2773. doi:10.3390/nu15122773
74. Ursache A, Lozaneanu L, Bujor IE, Mandici CE, Boiculese LV, Bausic AIG, et al. Vitamin D—The Iceberg in Endometriosis—Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 20 janv 2024;14(1):119. doi:10.3390/jpm14010119
75. Korosh Khanaki, Nouri M, Ardekani AM, Alieh Ghassemzadeh, Vahideh Shahnazi, Sadeghi MR, et al. Evaluation of the Relationship between Endometriosis and Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Iran Biomed J IJB* ISSN 1028-852X. 2012. doi:10.6091/IJB.1025.2012
76. Yalçın Bahat P, Ayhan I, Ureyen Ozdemir E, Inceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2022;93(1):e2022159. doi:10.23750/abm.v93i1.11237 PubMed PMID: 35315418; PubMed Central PMCID: PMC8972862.
77. Lo Monte G, Soave I, Marci R. [Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: preliminary results]. *Minerva Ginecol*. août 2013;65(4):453-63. PubMed PMID: 24051945.

78. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2013;168(2):209-13. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.009 PubMed PMID: 23415738.
79. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2011;158(1):82-6. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.04.011 PubMed PMID: 21601979.
80. Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2010;150(1):76-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.01.008 PubMed PMID: 20176435.
81. Stochino Loi E, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, et al. Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. *Int J Womens Health.* 2019;11:443-9. doi:10.2147/IJWH.S204275 PubMed PMID: 31496832; PubMed Central PMCID: PMC6697671.
82. Caruso S, Iraci Sareri M, Casella E, Ventura B, Fava V, Cianci A. Chronic pelvic pain, quality of life and sexual health of women treated with palmitoylethanolamide and α -lipoic acid. *Minerva Ginecol.* oct 2015;67(5):413-9. PubMed PMID: 26491823.
83. Bevilacqua L, Ovidi M, Di Mattia E, Trovatelli LD, Canganella F. Screening of Bifidobacterium strains isolated from human faeces for antagonistic activities against potentially bacterial pathogens. *Microbiol Res.* 2003;158(2):179-85. doi:10.1078/0944-5013-00192 PubMed PMID: 12906392.
84. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/transpolydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita.* 2017;53(2):125-34. doi:10.4415/ANN_17_02_08 PubMed PMID: 28617258.
85. De Leo V, Cagnacci A, Cappelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoylethanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol.* juin 2019;71(3):191-5. doi:10.23736/S0026-4784.19.04384-3 PubMed PMID: 30696240.
86. Nohales Alfonso F. Experience with nutraceutical supplements in the treatment of pelvic pain in gynaecology: case reports. *Drugs Context.* 2022;11:2021-10-8. doi:10.7573/dic.2021-10-8 PubMed PMID: 35106067; PubMed Central PMCID: PMC8765123.
87. Farooqi T, Bhuyan DJ, Low M, Sinclair J, Leonardi M, Armour M. Cannabis and Endometriosis: The Roles of the Gut Microbiota and the Endocannabinoid System. *J Clin Med.* 13 nov 2023;12(22):7071. doi:10.3390/jcm12227071
88. Almeida CF, Teixeira N, Valente MJ, Vinggaard AM, Correia-da-Silva G, Amaral C. Cannabidiol as a Promising Adjuvant Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Tumors: Unveiling Its Benefits with Aromatase Inhibitors. *Cancers.* 27 avr 2023;15(9):2517. doi:10.3390/cancers15092517
89. Whitaker LHR, Page C, Morgan C, Horne AW, Saunders PTK. Endometriosis: cannabidiol therapy for symptom relief. *Trends Pharmacol Sci.* déc 2024;45(12):1150-61. doi:10.1016/j.tips.2024.10.014 PubMed PMID: 39547915.

90. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Lactobacillus gasseri OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. Cytotechnology. mars 2011;63(2):205-10. doi:10.1007/s10616-011-9343-z PubMed PMID: 21409454; PubMed Central PMCID: PMC3080482.
91. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cytotechnology. mars 2011;63(2):153-61. doi:10.1007/s10616-010-9326-5 PubMed PMID: 21153437; PubMed Central PMCID: PMC3080472.
92. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, Mesdaghinia L, Sharifzadeh F, Nasiripour S, et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. Int J Fertil Steril. oct 2019;13(3):178-83. doi:10.22074/ijfs.2019.5584 PubMed PMID: 31310070; PubMed Central PMCID: PMC6642422.
93. Mazzeo D, Viganó P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina-Bordignon P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. mars 1998;83(3):911-6. doi:10.1210/jcem.83.3.4612 PubMed PMID: 9506747.
94. Pelizon AC, Kaneno R, Soares AMVC, Meira DA, Sartori A. Immunomodulatory activities associated with beta-glucan derived from Saccharomyces cerevisiae. Physiol Res. 2005;54(5):557-64. PubMed PMID: 16238470.
95. Chouzenoux, Jeljeli, Bourdon, Doridot, Thomas, Barbeito, et al. A new strategy against endometriosis: Oral probiotic treatments. Clin Obstet Gynecol Reprod Med. 2021;7(1). doi:10.15761/COGRM.1000324
96. Kralj S, Zeman K, Mikuš M, Karačić A, Pršo AML, Ćorić M, et al. The role of probiotics in the treatment of endometriosis (ProMetrioS): a randomized double-blinded placebo-controlled cross-over trial. Trials. 20 févr 2026;27(1):242. doi:10.1186/s13063-025-09405-5
97. Dewaele H. Endométrie : physiopathologie, prise en charge et conseils en officine [Thèse d'exercice de pharmacie] [Internet]. Université de Lille; 2018 [cité 5 janv 2026]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2018/2018LILUE127.pdf
98. Küpeli Akkol E, Demirel MA, Bahadır Acıkara O, Süntar I, Ergene B, İlhan M, et al. Phytochemical analyses and effects of Alchemilla mollis (Buser) Rothm. and Alchemilla persica Rothm. in rat endometriosis model. Arch Gynecol Obstet. sept 2015;292(3):619-28. doi:10.1007/s00404-015-3665-6
99. Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. Vitex agnus castus effects on hyperprolactinaemia. Front Endocrinol. 21 nov 2023;14:1269781. doi:10.3389/fendo.2023.1269781
100. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – Pharmacology and clinical indications. Phytomedicine. janv 2003;10(4):348-57. doi:10.1078/094471103322004866
101. Vallée A, Lecarpentier Y. Curcumin and Endometriosis. Int J Mol Sci. 31 mars 2020;21(7):2440. doi:10.3390/ijms21072440

102. Cao H, Wei YX, Zhou Q, Zhang Y, Guo XP, Zhang J. Inhibitory effect of curcumin in human endometriosis endometrial cells via downregulation of vascular endothelial growth factor. *Mol Med Rep.* oct 2017;16(4):5611-7. doi:10.3892/mmr.2017.7250
103. Swarnakar S, Paul S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian J Biochem Biophys.* févr 2009;46(1):59-65. PubMed PMID: 19374255.
104. Wang D, Jiang Y, Yang X, Wei Q, Wang H. 6-Shogaol reduces progression of experimental endometriosis *in vivo* and *in vitro* via regulation of VEGF and inhibition of COX-2 and PGE2-mediated inflammatory responses. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22(6):627. doi:10.4196/kjpp.2018.22.6.627
105. Liu Y, Whelan RJ, Pattnaik BR, Ludwig K, Subudhi E, Rowland H, et al. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) Induce Apoptosis in Endometrial Cancer Cells through the Activation of p53. *PLoS ONE.* 31 déc 2012;7(12):e53178. doi:10.1371/journal.pone.0053178
106. Gurung A, Khatiwada B, Kayastha B, Parsekar S, Mistry SK, Yadav UN. Effectiveness of *Zingiber Officinale*(ginger) compared with non-steroidal anti-inflammatory drugs and complementary therapy in primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Clin Epidemiol Glob Health.* nov 2022;18:101152. doi:10.1016/j.cegh.2022.101152
107. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* août 2007;14(7-8):568-79. doi:10.1016/j.phymed.2007.03.014 PubMed PMID: 17509841.
108. İlhan M, Ali Z, Khan IA, Taştan H, Küpeli Akkol E. Bioactivity-guided isolation of flavonoids from *Urtica dioica* L. and their effect on endometriosis rat model. *J Ethnopharmacol.* 28 oct 2019;243:112100. doi:10.1016/j.jep.2019.112100 PubMed PMID: 31325603.
109. Tan S, Caparros-Martin JA, Matthews VB, Koch H, O’Gara F, Croft KD, et al. Isoquercetin and inulin synergistically modulate the gut microbiome to prevent development of the metabolic syndrome in mice fed a high fat diet. *Sci Rep.* 4 juill 2018;8(1):10100. doi:10.1038/s41598-018-28521-8 PubMed PMID: 29973701; PubMed Central PMCID: PMC6031638.
110. Ali SI, Gopalakrishnan B, Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review: *Achillea millefolium* L.: A review. *Phytother Res.* août 2017;31(8):1140-61. doi:10.1002/ptr.5840
111. Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. *J Cell Physiol.* avr 2018;233(4):3055-65. doi:10.1002/jcp.26054
112. Dall’Acqua S, Bolego C, Cignarella A, Gaion RM, Innocenti G. Vasoprotective activity of standardized *Achillea millefolium* extract. *Phytomedicine.* sept 2011;18(12):1031-6. doi:10.1016/j.phymed.2011.05.005
113. Salehi B, Selamoglu Z, Sevindik M, Fahmy NM, Al-Sayed E, El-Shazly M, et al. *Achillea* spp.: A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr.* 25 juin 2020;66(4):78-103. PubMed PMID: 32583790.

114. Petrisor G, Motelica L, Craciun LN, Oprea OC, Fikai D, Fikai A. *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems—A Review. *Int J Mol Sci.* 25 mars 2022;23(7):3591. doi:10.3390/ijms23073591
115. Akbarzadeh M, Dehghani M, Moshfeghy Z, Emamghoreishi M, Tavakoli P, Zare N. Effect of *Melissa officinalis* Capsule on the Intensity of Premenstrual Syndrome Symptoms in High School Girl Students. *Nurs Midwifery Stud.* 27 juin 2015;4(2). doi:10.17795/nmsjournal27001
116. Mirabi P, Namdari M, Alamolhoda S, Mojab F. The Effect of *Melissa Officinalis* Extract on the Severity of Primary Dysmenorrhea. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2017;16(Suppl):171-7. PubMed PMID: 29844788; PubMed Central PMCID: PMC5963658.
117. Mirabi P, Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Mojab F. The Effects of Lemon balm on Menstrual Bleeding and the Systemic Manifestation of Dysmenorrhea. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2018;17(Suppl2):214-23. PubMed PMID: 31011354; PubMed Central PMCID: PMC6447884.
118. de Oliveira JR, Camargo SEA, de Oliveira LD. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *J Biomed Sci.* 9 janv 2019;26(1):5. doi:10.1186/s12929-019-0499-8 PubMed PMID: 30621719; PubMed Central PMCID: PMC6325740.
119. Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, et al. Anti-inflammatory Effect of Rosmarinic Acid and an Extract of *Rosmarinus officinalis* in Rat Models of Local and Systemic Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mai 2015;116(5):398-413. doi:10.1111/bcpt.12335
120. al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J Exp Biol.* févr 1999;37(2):124-30. PubMed PMID: 10641130.
121. Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders. *Iran J Basic Med Sci.* sept 2020;23(9):1100-12. doi:10.22038/ijbms.2020.45269.10541 PubMed PMID: 32963731; PubMed Central PMCID: PMC7491497.
122. Andrade JM, Faustino C, Garcia C, Ladeiras D, Reis CP, Rijo P. *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future Sci OA.* 1 févr 2018;4(4):FSO283. doi:10.4155/fsoa-2017-0124 PubMed PMID: 29682318; PubMed Central PMCID: PMC5905578.
123. Gołębek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients.* 18 avr 2021;13(4):1347. doi:10.3390/nu13041347 PubMed PMID: 33919512; PubMed Central PMCID: PMC8074087.
124. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Skin and Connective Tissues. In: *Rational Phytotherapy* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998 [cité 31 janv 2026]. p. 249-68. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-97704-6_8 doi:10.1007/978-3-642-97704-6_8
125. Wójciak M, Pacuła W, Sowa I, Feldo M, Graczyk F, Załuski D. *Hamamelis virginiana* L. in Skin Care: A Review of Its Pharmacological Properties and Cosmetological Applications. *Molecules.* 26 juin 2025;30(13):2744. doi:10.3390/molecules30132744

126. Piazza S, Martinelli G, Magnavacca A, Fumagalli M, Pozzoli C, Terno M, et al. Unveiling the Ability of Witch Hazel (*Hamamelis virginiana* L.) Bark Extract to Impair Keratinocyte Inflammatory Cascade Typical of Atopic Eczema. *Int J Mol Sci.* 17 août 2022;23(16):9279. doi:10.3390/ijms23169279 PubMed PMID: 36012541; PubMed Central PMCID: PMC9408886.
127. Jiang L, Yan Y, Liu Z, Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 juin 2016;21(5):941-8. doi:10.2741/4431 PubMed PMID: 27100482.
128. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, Sechel G, Burtea V, Anastasiu CV. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Mol Basel Switz.* 13 févr 2019;24(4):667. doi:10.3390/molecules24040667 PubMed PMID: 30781885; PubMed Central PMCID: PMC6413140.
129. Meresman GF, Götte M, Laschke MW. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies. *Hum Reprod Update.* 19 févr 2021;27(2):367-92. doi:10.1093/humupd/dmaa039 PubMed PMID: 33124671.
130. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients.* 26 avr 2019;11(5):946. doi:10.3390/nu11050946 PubMed PMID: 31035454; PubMed Central PMCID: PMC6566902.
131. Hipólito-Reis M, Neto AC, Neves D. Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review. *Phytother Res PTR.* juin 2022;36(6):2416-33. doi:10.1002/ptr.7464 PubMed PMID: 35583746.
132. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* déc 2015;36(6):E1-150. doi:10.1210/er.2015-1010 PubMed PMID: 26544531; PubMed Central PMCID: PMC4702494.
133. Park S, Lim W, Bazer FW, Whang KY, Song G. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem.* janv 2019;63:87-100. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.09.024 PubMed PMID: 30359864.
134. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *J Cell Physiol.* août 2018;233(8):5920-5. doi:10.1002/jcp.26401 PubMed PMID: 29243819.
135. Wang YY, Tian JM, Zhang CC, Luo B, Gao JM. Picrotoxane Sesquiterpene Glycosides and a Coumarin Derivative from *Coriaria nepalensis* and Their Neurotrophic Activity. *Molecules.* 12 oct 2016;21(10):1344. doi:10.3390/molecules21101344
136. Cortes J, Ortega. Potential clinical applications of halichondrins in breast cancer and other neoplasms. *Breast Cancer Targets Ther.* févr 2012;9. doi:10.2147/BCTT.S12423
137. Abbas MA, Taha MO, Zihlif MA, Disi AM. β -Caryophyllene causes regression of endometrial implants in a rat model of endometriosis without affecting fertility. *Eur J Pharmacol.* févr 2013;702(1-3):12-9. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.011
138. Saxena A, Fayad R, Kaur K, Truman S, Greer J, Carson JA, et al. Dietary selenium protects adiponectin knockout mice against chronic inflammation induced colon cancer. *Cancer Biol Ther.* 3 avr 2017;18(4):257-67. doi:10.1080/15384047.2016.1276130 PubMed PMID: 28045589; PubMed Central PMCID: PMC5450735.
139. Mattmiller SA, Carlson BA, Sordillo LM. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *J Nutr Sci.* 2013;2:e28.

doi:10.1017/jns.2013.17 PubMed PMID: 25191577; PubMed Central PMCID: PMC4153324.

140. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*. août 2011;59(6):881-6. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755
141. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. août 2010;10(4):482-96. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001
142. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. août 2018;34(8):659-63. doi:10.1080/09513590.2017.1423466 PubMed PMID: 29447494.
143. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 15 oct 2017;45(5):1105-15. doi:10.1042/BST20160474
144. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, Saunders PTK, Doust A, Williams LJ, et al. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). Rozenberg P, éditeur. *PLOS ONE*. 17 janv 2020;15(1):e0227695. doi:10.1371/journal.pone.0227695
145. Yang KM, Chiang PY. Variation Quality and Kinetic Parameter of Commercial n-3 PUFA-Rich Oil during Oxidation via Rancimat. *Mar Drugs*. 28 mars 2017;15(4):97. doi:10.3390/md15040097
146. De Fáveri C, Fermino PMP, Piovezan AP, Volpato LK. The Inflammatory Role of Pro-Resolving Mediators in Endometriosis: An Integrative Review. *Int J Mol Sci*. 22 avr 2021;22(9):4370. doi:10.3390/ijms22094370
147. Dmitrieva N, Suess G, Shirley R. Resolvins RvD1 and 17(R)-RvD1 alleviate signs of inflammation in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril*. oct 2014;102(4):1191-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.046
148. Maia H, Casoy J, Valente Filho J. Is aromatase expression in the endometrium the cause of endometriosis and related infertility? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. avr 2009;25(4):253-7. doi:10.1080/09513590802627647 PubMed PMID: 19340622.
149. Zizolfi B, Foreste V, Gallo A, Martone S, Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A. Endometriosis and dysbiosis: State of art. *Front Endocrinol*. 2023;14:1140774. doi:10.3389/fendo.2023.1140774 PubMed PMID: 36891056; PubMed Central PMCID: PMC9986482.
150. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 21 déc 2021;28(1):92-131. doi:10.1093/humupd/dmab035 PubMed PMID: 34718567.
151. Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, et al. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem*. 6 déc 2019;294(49):18586-99. doi:10.1074/jbc.RA119.010950 PubMed PMID: 31636122; PubMed Central PMCID: PMC6901331.

152. Facchin S, Vitulo N, Calgaro M, Buda A, Romualdi C, Pohl D, et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil.* oct 2020;32(10):e13914. doi:10.1111/nmo.13914 PubMed PMID: 32476236; PubMed Central PMCID: PMC7583468.
153. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* avr 2016;5(4):e73. doi:10.1038/cti.2016.17 PubMed PMID: 27195116; PubMed Central PMCID: PMC4855267.
154. Zhang J, Song L, Wang Y, Liu C, Zhang L, Zhu S, et al. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* août 2019;34(8):1368-76. doi:10.1111/jgh.14536 PubMed PMID: 30402954; PubMed Central PMCID: PMC7379616.
155. Nair SR, C S Devi. Serratiopeptidase: An integrated View of Multifaceted Therapeutic Enzyme. *Biomolecules.* 13 oct 2022;12(10):1468. doi:10.3390/biom12101468
156. Konishi-Imamura L, Kim DH, Koizumi M, Kobashi K. Regulation of Arksulfate Sulfotransferase from a Human Intestinal Bacterium by Nucleotides and Magnesium Ion. *J Enzym Inhib.* janv 1995;8(4):233-41. doi:10.3109/14756369509020130
157. Jacques C, Marchand F, Chatelais M, Floris I. Actives from the Micro-Immunotherapy Medicine 2LMIREG® Reduce the Expression of Cytokines and Immune-Related Markers Including Interleukin-2 and HLA-II While Modulating Oxidative Stress and Mitochondrial Function. *J Inflamm Res.* 2024;17:1161-81. doi:10.2147/JIR.S445053 PubMed PMID: 38406323; PubMed Central PMCID: PMC10894519.
158. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 26 mars 2020;382(13):1244-56. doi:10.1056/NEJMra1810764 PubMed PMID: 32212520.
159. Jacques C, Marchand F, Chatelais M, Brulefert A, Riffault M, Floris I. In Vitro Study of Interleukin-6 when Used at Low Dose and Ultra-Low Dose in Micro-Immunotherapy. *Life.* mars 2024;14(3):375. doi:10.3390/life14030375
160. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* sept 2018;24(9):748-62. doi:10.1016/j.molmed.2018.07.004 PubMed PMID: 30054239.
161. Maksym RB, Hoffmann-Młodzianowska M, Skibińska M, Rabijewski M, Mackiewicz A, Kieda C. Immunology and Immunotherapy of Endometriosis. *J Clin Med.* janv 2021;10(24):5879. doi:10.3390/jcm10245879
162. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009 PubMed PMID: 35350465; PubMed Central PMCID: PMC8951218.
163. Chaudhuri A, Singh A, Dhaliwal L. A randomised controlled trial of exercise and hot water bottle in the management of dysmenorrhoea in school girls of Chandigarh, India. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2013;57(2):114-22. PubMed PMID: 24617160.
164. Aziato L, Dedey F, Clegg-Lamptey JNA. Dysmenorrhea Management and Coping among Students in Ghana: A Qualitative Exploration. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* juin 2015;28(3):163-9. doi:10.1016/j.jpag.2014.07.002

165. Kwiatkowska Z, Bielińska-Wąż D, Sotomska Z, Grzybowska ME, Zorena K. Various forms of heat therapy and the quality of life of women with dysmenorrhea. A preliminary study. *Environ Med*. 4 juill 2024;27(2):95-101. doi:10.26444/ms/188928
166. Nadler SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner. *Pain Physician*. juill 2004;7(3):395-9. PubMed PMID: 16858479.
167. Guy M, Foucher C, Juhel C, Rigaudier F, Mayeux G, Levesque A. Transcutaneous electrical neurostimulation relieves primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical study versus placebo. *Prog En Urol*. juill 2022;32(7):487-97. doi:10.1016/j.purol.2022.01.005
168. Hao M, Liu X, Rong P, Li S, Guo SW. Reduced vagal tone in women with endometriosis and auricular vagus nerve stimulation as a potential therapeutic approach. *Sci Rep*. 14 janv 2021;11(1):1345. doi:10.1038/s41598-020-79750-9
169. Rodríguez-Ruiz Á, Sierra-Artal B, Lozano-Lozano M, Artacho-Cordón F. Impact of Physical Rehabilitation on Endometriosis and Adenomyosis-Related Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 21 nov 2025;14(23):8284. doi:10.3390/jcm14238284
170. Siereńska J, Sotomska Z, Madej-Lukasiak D, Wąż P, Grzybowska ME. The Use of Capacitive and Resistive Energy Transfer in Postpartum Pain Management in Women after Perineal Trauma. *J Clin Med*. 20 sept 2023;12(18):6077. doi:10.3390/jcm12186077
171. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. Zhang Q, éditeur. *PLOS ONE*. 27 oct 2017;12(10):e0186616. doi:10.1371/journal.pone.0186616
172. Giese N, Kwon KK, Armour M. Acupuncture for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Integr Med Res*. déc 2023;12(4):101003. doi:10.1016/j.imr.2023.101003
173. Xie M, Qing X, Huang H, Zhang L, Tu Q, Guo H, et al. The effectiveness and safety of physical activity and exercise on women with endometriosis: A systematic review and meta-analysis. Raimondo D, éditeur. *PLOS ONE*. 13 févr 2025;20(2):e0317820. doi:10.1371/journal.pone.0317820
174. Inserm. Inserm, la science pour la santé [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Assistance médicale à la procréation (AMP). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medicale-procreation-amp/>
175. Inserm. Inserm, la science pour la santé [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Techniques de préservation de la fertilité. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/techniques-preservation-fertilite>

ANNEXES

Annexe 1 : Flyer de promotion de l'atelier sur l'endométriose en officine (en partenariat avec EndoFrance)



Tu
vis
avec
de
l'endométriose ?

L'endométriose peut ne présenter aucun signe extérieur, mais c'est une affection douloureuse qui touche **190 millions de femmes dans le monde.**

Et si tu te sentais enfin comprise ?
Rejoins notre atelier
EndoFrance ce samedi à la
Pharmacie de l'Hôtel de
Ville à Tourcoing

 PHARMACIE HDV
TOURCOING HÔTEL DE VILLE

Annexe 2 : Flyer de présentation des compléments de micronutrition et de phytothérapie proposés lors de l'atelier sur l'endométriose

Annexe 3 : Flyer de sensibilisation à la prise en charge précoce de l'endométriose auprès des professionnels de santé



Y a-t-il un remède pour l'endométriose?

Non, il n'y a pas de remède miracle pour l'endométriose mais le recours à des compléments alimentaires en association avec le traitement médical et la chirurgie qui restent indispensables, créent une synergie grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antiprolifératives, et immunomodulatrices.

Produits présentés : FEMINABIANE Endo Carem, PHYSDOMANCE EndoM, L'APOTHIKAIRE CURCUMA ASSIMILABLE, Evabiote.

Retrouvez nous samedi 24 mai à la Pharmacie de l'Hôtel de Ville de Tourcoing

Annexe 2



Atelier EndoFrance by Anais

ENDOMÉTRIOSE : NE SOUFFREZ PAS EN SILENCE

Parlez à votre médecin et votre pharmacien de tout symptôme préoccupant. N'oubliez pas que plus tôt vous êtes diagnostiquée, plus tôt le traitement peut commencer.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Il faut en moyenne 8 ans avant qu'une personne ne reçoive un diagnostic d'endométriose. La sensibilisation à cette condition peut aider à la détection précoce et à la gestion des symptômes.

Étape 1 : CONNAÎTRE LES SYMPTÔMES

Étape 2 : CONSULTER VOTRE MÉDECIN

Étape 3 : OBTENIR UN DIAGNOSTIC

Étape 4 : RECEVOIR UN TRAITEMENT

Prenez rendez-vous avec votre spécialiste de la santé près de chez vous dès aujourd'hui.

PHARMACIE ANAIS

Annexe 3

Annexe 4 : Fiches conseils en phytothérapie, micronutrition, et alimentation remises aux patientes lors de l'atelier sur l'endométriose

Avez-vous entendu parler des compléments alimentaires dans l'endométriose ?



Gattilier
Régulation hormonale – Attention si THS !

Curcuma
Anti-inflammatoire naturel

Alchémille
Régule le cycle – infusion quotidienne



Framboisier (feuilles)
Utérus + – soulage les douleurs

Camomille, Mélisse
Spasmes digestifs et stress



Important : Toujours demander conseil à votre pharmacien avant d'utiliser une plante.



Avez-vous entendu parler d'une journée type anti-inflammatoire dans d'endométriose ?



Matin
Porridge + graines + fruits rouges
Infusion citron-gingembre

MIDI
QUINOA + LÉGUMES VAPEUR + LÉGUMINEUSES
HUILE D'OLIVE CRUE



Goûter
Amandes + chocolat noir

Soir
Poisson gras ou tofu + patate douce + épinards
Tisane framboisier



Hydratation : 1,5 à 2 L d'eau + infusions / jour



Annexe 5 : Attestation de formation certifiante pour l'accompagnement officinal des patientes atteintes d'endométriose



CERTIFICAT DE FIN DE FORMATION

Pharmacies Formation certifie que :

Madame/Monsieur : Anais THOILLIEZ

A validé la formation : FC – Endométriose : bien comprendre la maladie pour optimiser le conseil à l'officine

Compétences acquises : Connaître l'anatomie, la physiologie et l'endocrinologie de l'appareil reproducteur, identifier les formes, localisations et facteurs de risque de l'endométriose, comprendre les mécanismes physiopathologiques, reconnaître les signes cliniques et les complications, appliquer les recommandations diagnostiques, accueillir, écouter, conseiller et orienter les patientes vers les prises en charge et interlocuteurs adaptés.

Date :

Pour Pharmacies Formation,
Le responsable formation,



Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : THOILLIEZ

Prénom : Anaïs

Titre de la thèse : Endométriose : parcours de soins, rôle du pharmacien d'officine et élaboration d'un atelier destiné aux patientes souffrant de cette pathologie

Mots-clés : Endométriose, douleur pelvienne chronique, qualité de vie, stratégie thérapeutique, approches non médicamenteuses, parcours de soins, pharmacien d'officine, atelier pratique.

Résumé :

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique inflammatoire touchant environ une femme sur dix en période d'activité génitale. Elle se caractérise par la présence ectopique d'un tissu analogue à l'endomètre, responsable de manifestations cliniques polymorphes telles que des douleurs pelviennes chroniques, des troubles digestifs et des difficultés de fertilité. Malgré son impact majeur sur la qualité de vie, cette pathologie reste encore insuffisamment reconnue, contribuant à un retard diagnostique estimé entre cinq et sept ans. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail a été d'analyser les stratégies actuelles de prise en charge de l'endométriose, tout en explorant des approches complémentaires, notamment nutritionnelles et micro nutritionnelles, visant à améliorer le bien-être des patientes. Une réflexion particulière a été menée sur le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins. La mise en place d'un atelier d'information et d'échange, réalisé en collaboration avec l'association EndoFrance, a permis de mettre en évidence les besoins des patientes en termes d'écoute, d'information et d'accompagnement personnalisé. Cette expérience souligne l'intérêt d'une prise en charge globale et pluriprofessionnelle. Le pharmacien d'officine apparaît ainsi comme un acteur clé, capable de contribuer au repérage précoce, à l'orientation et à l'accompagnement des patientes. Le renforcement de son implication pourrait participer à améliorer la qualité de vie et la prise en charge globale des femmes atteintes d'endométriose.

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Julie DEMARET, Pharmacien, Maître de conférences des Universités en Immunologie - Praticien Hospitalier - Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Héloïse HENRY, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Assesseur : Madame le Docteur Annie STANDAERT, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités - Département de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur Rachel BOULANGER, Pharmacienne adjointe à la pharmacie de l'Hôtel de Ville de Tourcoing