

# L'endométriose et le chirurgien : un nouveau profilage biologique de la maladie

## Endometriosis and the Surgeon: A New Profiling of the Disease

J Bouquet de la Jolinière [1], A Major [2], JM Ayoubi [4], JB Dubuisson [6], G Lesec [5], A Feki [3]

1. Médecin chef de l'Unité d'Oncologie chirurgicale du département de chirurgie gynécologie-obstétrique. HFR. Fribourg.CH.

2. Médecin adjoint du Département de chirurgie gynécologique-obstétrique. HFR. Fribourg.CH.

3. Médecin chef du Département de chirurgie gynécologique-obstétrique. HFR. Fribourg.CH.

4. Médecin chef du Département de chirurgie Gynécologique-obstétrique. Hôpital Foch. Suresnes. France.

5. Médecin anatomopathologiste et cytogénéticien. Laboratoire de Lausanne. CH.

6. Ancien Médecin Chef du Département de gynécologie-obstétrique de Genève. CH.

HFR : Hôpital Cantonal de Fribourg. 1708. Suisse. CH.

### Résumé

L'endométriose est une pathologie curieuse qui a été la source de nombreuses publications internationales. Son étiologie reste mystérieuse mais semble avoir de multiples causes. L'endométriose est une maladie complexe dont les lésions sont très hétérogènes en partie par :

- Leur localisation (endométriose profonde, superficielle, kyste de l'ovaire) ;
- Leur étendue ;
- Symptômes associés ;
- L'évolution ou l'agressivité de la maladie ;
- Réponse aux traitements.

Elle évolue par poussées, reste autonome et est responsable de lésions superficielles et profondes qui expliquent ses deux défis : la douleur et l'infertilité. Elle a toujours été classée par la taille de ses lésions anatomiques (classification Acosta, révision AFS, classification ASRM avec une description de la maladie à un stade différent : minimale (score de 1 à 5), légère (6-15), modérée (16 à 40) et sévère (> 40).

Mais si cette classification fournit un répertoire complet d'implants anatomiques, l'attribution des points est arbitraire : en effet la taille des lésions n'est pas synonyme de la difficulté à les traiter chirurgicalement. Leur emplacement même profond est accessible à la coelioscopie pour un chirurgien rompu à ces techniques et la taille des endométrioses ovariens n'est pas un signe de sévérité !

De plus, les petites lésions anatomiques mais évolutives auront plus d'impact que les grosses lésions fibreuses et stables.

Ainsi, des tentatives pour expliquer son effet secondaire inflammatoire ont été proposées. La classification FOATI a eu le mérite de prendre en compte le phénomène.

Mais nous pensons qu'il faut aller beaucoup plus loin et proposer une modification dans cette classification pour tenir compte de l'évolution des lésions, de leur biologie moléculaire profonde alors qu'en réalité les lésions ne sont pas au même stade.

Nous avons commencé à démontrer une origine embryonnaire, une instabilité chromosomique, des anomalies génomiques et protéomiques.

En effet, il est possible d'utiliser un modèle commun : le cancer du sein. Un profil d'endométriose est nécessaire pour connaître son phénotype comme les récepteurs hormonaux, la prolifération, le grade, le Mib-1 (Ki 67 %), ses facteurs de croissance et d'éventuels facteurs oncogènes.

Le liquide péritonéal est l'un des facteurs de diffusion de l'endométriose dans le reste de l'organisme : ovaires, formes profondes sous-péritonéales, cloison recto-vaginale, formes digestives, vessie. Afin de répondre au besoin d'améliorer le diagnostic et le traitement de l'endométriose, nous avons développé EndoGram®, un test pronostique basé sur une signature de 14 biomarqueurs, validée dans une première étude prospective internationale et permettant à chaque patiente de déterminer :

1. Le risque de récurrence de la maladie à deux ans afin d'identifier les patientes à haut risque de récurrence dès la première chirurgie diagnostique et d'adapter leur suivi pour mieux détecter la récurrence de la maladie.
2. La présence ou l'absence des récepteurs ciblés par les traitements hormonaux utilisés à l'heure actuelle. Cette information sur la sensibilité hormonale servira d'aide à la décision pour le chirurgien.
3. La PMA prend dans ce contexte toute sa place, les recommandations de l'ESHRE limitant la prise en charge chirurgicale avec la tentative de ne faire qu'une coelioscopie.

### Mots clés

- ◆ Endométriose
- ◆ Laparoscopie
- ◆ Douleurs pelviennes
- ◆ Infertilité
- ◆ Profilage biologique
- ◆ Warburg

### Abstract

Endometriosis is a curious pathology that has been the source of many international publications. Its etiology remains mysterious but seems to have multiple causes. Endometriosis is a complex disease whose lesions are very heterogeneous on the part:

- Their location (deep endometriosis, superficial, ovarian cyst).
- Their extent.
- associated symptoms.
- The evolution or aggressiveness of the disease.
- Response to treatments.

It evolves in pushes, remains autonomous and is responsible for superficial and deep lesions that explain its two challenges: pain and infertility. It has always been classified by the size of its anatomical lesions (Acosta classification, revised AFS, ASRM classification with a description of the disease at different stage: minimal (score of 1 to 5), mild (6-15), moderate (16 to 40) and severe (>40).

But if this classification provides a complete repertoire of implants (anatomic), the attribution of points is arbitrary: In fact the size of the lesions is not synonymous with the difficulty to treat them surgically. Their location if deep is larger than the size of ovarian endometriomas. In addition small anatomical but evolutive lesions will have more impact than big fibrous and stable lesions.

So, attempts to explain its inflammatory side effect have been proposed. The FOATI classification has had the merit of taking the phenomenon into account.

But we think that we must go much further and propose an amendment in this classification to take account of the evolution of the lesions, of their deep molecular biology whereas in reality the lesions are not at the same stage.

We have begun to demonstrate an embryological origin, chromosomal instability, genomic and proteomic abnormalities problems related to pharmacologic testing during a wild hormone therapy that does not take into account the phenotype of lesions. Indeed, it is possible using a common model: breast cancer. An endometriosis profile is necessary to know its phenotype such as hormone receptors, the proliferation of rank, Mib-1 (Ki 67%), its growth factors and oncogenic factors.

The peritoneal fluid is one of the factors of diffusion of the endometriosis in the rest of the organism: ovaries, deep forms under and peritoneal. In order to address the need of improving endometriosis diagnosis and management, we have developed EndoGram®, a prognostic test based on a signature of 14 biomarkers, validated in a first prospective study and allowing each patient to determine:

1. The risk of recurrence of the disease at two years in order to identify the patients with a high risk of recurrence from the first diagnostic surgery and to adapt their follow-up to better detect the recurrence of the disease.

2. The presence or absence of the receptors targeted by the hormone treatments used at the present time. This information on hormonal sensitivity will serve as a decision-making aid for the surgeon to prescribe the most appropriate and effective therapeutic strategy.

3. The best fertility strategy if desire for pregnancy. Depending on the age of the patient and the profile of her lesion as defined by the EndoGram® test, the surgeon will be able to optimize the patient's fertility strategy and reduce the number of In Vitro Fecundation destined to fail. Thus, some minimal anatomical forms are very aggressive with infertility, medication ineffectiveness, and persistence / recurrence despite surgery, whereas large ovarian cysts accessible to laparoscopic surgery and do not reoffend. This makes the surgical diagnosis of the disease and its management difficult and still too dependent on the experience and dexterity of the surgeon.

To meet this clearly identified need, EndoGram® program has the aim of identifying specific markers of this heterogeneity and giving a unique and personal photograph of the stage of endometriosis for each patient through an innovative analysis of the biopsies Taken during diagnostic surgery. This information can then be used by the surgeon to adjust its therapeutic approach and in particular. This article reveals all the characteristics of the disease for each patient. It allows defining a therapeutic attitude whose primary goal is not to let the time of the PMA pass in young patients, to respect the recommendations of the ESHRE on a single, non-aggressive surgery that respects the ovaries and their follicular count. It should also be noted that this proliferative side explains that pregnancy and menopause do not cure the disease, can only improve it. New molecules can be used according to this profile.

## Keywords

- ◆ Endometriosis
- ◆ AFS classification
- ◆ Phenotype
- ◆ Genotype
- ◆ Breast cancer

## Correspondance

*Pr Jean Bouquet de la Jolinière*

*Chef de l'unité chirurgicale d'oncologie en gynécologie*

*HFR Fribourg - Hôpital cantonal - Chemin des Pensionnats 2-6 Case postale 1708 Fribourg*

*E-mail : jean.bouquetdejoliniere@h-fr.ch - Tel : +41 (0) 26 306 29 24*

Maladie atypique tant par sa nature complexe, ses implantations, son profil, son origine, sa pathogénie, l'endométriose reste un problème de santé publique dont les deux enjeux sont la douleur et l'infertilité (50 % des femmes hypofertiles ont de l'endométriose).

Ses deux ennemis sont le temps et très souvent le chirurgien !

Ses deux alliés sont le péritoine et un certain pragmatisme thérapeutique.

Elle impose aux médecins qui la prennent en charge modestie, écoute du couple, discernement et concertation souvent multidisciplinaire incluant toutes les spécialités allant du psychologue au spécialiste de la PMA.

Cette maladie est bénigne, évolutive, et se présente comme une prolifération envahissante du péritoine, des ovaires pouvant même métastaser aux poumons.

Sa gravité est liée d'une part à son caractère proliférant, à sa possible situation profonde mais non à la taille de ces lésions.

Elle meurt, cicatrise par fibrose et rétraction du péritoine avec possible accollement des organes de voisinage pendant que les lésions voisines naissantes prolifèrent à leur tour. Cette maladie est « dynamique », le temps est son complice, raison pour laquelle un algorithme de prise en charge est nécessaire pour rester efficace.

La cloison recto vaginale, le rectum, le colon et la vessie sont parfois l'objet de véritables « joutes chirurgicales » qui grèvent la vie, le pronostic et le bien-être de ces patientes, jeunes, infertiles avec retentissement dans le couple et la vie sociale.

## Rappel historique

L'endométriose a été décrite pour la première fois en 1860 par le Docteur Karel Rokitansky médecin pathologiste. En 1898, William Wood décrit les kystes endométriosiques. Puis Sampson (1921) apporte sa théorie d'une menstruation rétrograde.

Il faut attendre plusieurs décennies avant que les gynécologues ne s'intéressent à cette pathologie.

La littérature internationale est alors devenue très prolifique dans le domaine.

Comme la prévalence décrite se situe entre 10 et 15 %, la recherche ne se sent concernée que par une petite frange de la population féminine.

Cependant, l'enjeu est tel que la biologie cellulaire et moléculaire, la cytogénétique s'intéressent maintenant au mode de prolifération de cette maladie.

## Étiologie et physio-pathogénie

Pendant longtemps, les pathologistes ont associé ces lésions à une greffe hétérotopique de l'endomètre dans la cavité péritonéale, sur le péritoine (aspects d'implants ou nodules de couleurs différentes), dans les ovaires (endométriomes) et l'environnement immédiat des organes pelviens (cul-de-sac de Douglas, rectum, colon sigmoïde, vessie...) ou profonds (cloison recto vaginale).

Cette théorie est basée sur la théorie du reflux du sang des règles. Mais, au cours du temps, d'autres théories sont apparues (métaplasie ou théorie mixte).

Enfin, la chirurgie utérine, l'hormonothérapie, l'environnement sont également très souvent évoqués.

Des observations cliniques (9,10) ont cependant montré que d'autres possibilités, tout aussi crédibles, allaient à l'encontre de l'existant.

En effet, en 1992 (5) une observation chez une jeune fille aménorrhéique primaire, vierge, sans aucune thérapeutique hormonale, avec agénésie ovarienne (bandelettes) mais caryotype normal, a montré des lésions péritonéales d'endométriome.

Il a fallu attendre quelques années et les progrès de la foetopathologie pour démontrer une possible origine embryologique de la maladie (10).

Cette maladie prolifère, métastase à distance si bien que l'on peut voir des localisations pulmonaires avec parfois des pneumothorax spontanés et des hémoptysies cataméniales.

Cette évolutivité rend son approche et son traitement difficile bien que d'énormes progrès sont faits en hormonothérapie et en PMA.

Les classifications comme celle de l'AFS (American Fertility Society) (Fig 1), qui se basent sur la localisation et la taille des lésions sont incomplètes. Il faut intégrer des critères d'évolutivité, véritables témoins de la gravité et du pronostic (1,5).

La biologie fondamentale a pu, grâce à la culture cellulaire, expliquer certains mécanismes liés à la cytogénétique et à la biologie moléculaire (anomalies génomiques des implants, instabilité chromosomique) (2-5).

Ainsi, un profil biologique est proposé (Endogramme) (9) (Fig 2,3,4,7), basé sur les pièces de biopsies opératoires qui tiennent compte comme pour une tumeur maligne du sein, des récepteurs hormonaux, du grade de différenciation, des facteurs de prolifération.

Cette avancée conduit à une prise en charge nouvelle, adaptée à chaque patiente et au couple demandeur ! Le temps de la chirurgie permet alors un traitement très conservateur, peu agressif, 9 fois sur 10 par coelioscopie dont l'indication doit être unique en évitant si possible les grands gestes chirurgicaux qui grèvent plus le problème qu'ils ne le traitent.

Le temps de la PMA intervient très tôt en cas d'infertilité associée (8).

L'adénomyose (pénétration de l'endomètre dans le muscle utérin) souvent associée, n'est en rien « l'endométriome de l'utérus » mais une entité à part, elle-même clonale, qui entraîne ses propres symptômes. Son traitement est également spécifique.

Enfin et à titre indicatif, la grossesse n'a jamais guéri l'endométriome, l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale non plus. La ménopause n'empêche pas la maladie de continuer à évoluer parfois !

## La clinique

- **L'anamnèse** : c'est au cours d'une consultation que la plainte s'exprime et qu'il faut mettre en exergue les symptômes. Parfois, c'est la patiente qui vient spécifiquement pour cela ou le couple dans le cadre d'une infertilité. Il est important de cerner quelques critères directement en rapport avec cette pathologie. On recherchera les antécédents obstétricaux, chirurgicaux, le métier et son environnement. La notion familiale (mère, fratrie) est importante. Le stress (facteur favorisant), la dépression peuvent être des facteurs d'évolutivité sur des lésions existantes. La prise d'un traitement hormonal, d'une pilule seront éclaircis. Quel est le type de progestatif utilisé car (5), le progestatif peut aggraver les lésions si les récepteurs à progestérone sont absents. Il faudra préciser le temps écoulé depuis le diagnostic, l'âge étant toujours un marqueur « d'urgence » dans la prise en charge.
- **L'interrogatoire** : c'est de façon rigoureuse voire systématique qu'il faut rechercher les signes. La douleur est quasi constante mais peut être absente. Ce peut être une dysménorrhée primaire ou secondaire, une pesanteur pelvienne, des douleurs intermittentes et inter menstruelles, une dyspareunie profonde qui fera rechercher une endométriome profonde avec un nodule de la cloison recto vaginale. Plus rarement, des lombalgies, une colique néphrétique peuvent témoigner d'une compression urétérale. Les saignements avec métrorragies ou ménorragies (adénomyose, se méfier d'une pathologie oncologique), de simples « spotting », mais dans certaines formes rares rectorragies ou hémoptysies cataméniales, voire hématuries. Un pneumothorax spontané peut survenir. L'infertilité du couple est aussi une demande. On constate devant la diversité de la symptomatologie que l'endométriome nécessite une enquête approfondie, une étude des symptômes et leur affectation à une pathologie, en s'aidant d'un examen clinique minutieux.
- **L'examen clinique** : il doit être réalisé en position gynécologique de manière à pouvoir pratiquer si besoin les touchers pelviens. Il est possible de palper l'abdomen et de trouver des masses ovariennes, de provoquer une défense, de sentir au TV un nodule profond de la cloison et de reproduire dans ce cas la douleur coitale. Mais dans la plupart des cas, seules les imageries donneront des indications. Les formes sévères de l'endométriome ne sont pas forcément liées à leur taille anatomique et très souvent, ce sera une laparoscopie qui viendra à bout du diagnostic.

## La paraclinique

Il n'y a pas pour l'instant de marqueur sanguin spécifique. La recherche va dans ce sens. Aussi, le CA 125 (Antigène tumoral 125) est en général élevé, mais simple marqueur de l'inflammation.

- Aussi, *l'échographie endovaginale* reste l'examen simple à la portée du médecin qui pourra visualiser les ovaires à la recherche d'un kyste (endométriome) avec pour signe constant un aspect nuageux intra kystique, des doppler

pathologiques, des signes d'accolement (kissing ovaries), un épanchement péritonéal par rupture d'un kyste, un « pelvis gelé » par accolement extrême et comblement du cul de sac de Douglas (Fig 8,10). Mais il existe très souvent du liquide péritonéal (Fig 5,6), témoin de l'inflammation et vecteur de la transmission protéique de l'information entre les lésions. Enfin, dans le bilan d'infertilité, après une kystectomie par cœlioscopie, l'échographie évalue le compte folliculaire.

- L'IRM est le deuxième examen de choix dans le bilan d'une endométriose. La définition de ses images permet d'évaluer les rapports anatomiques des organes entre eux, de situer les lésions, et de décider de la voie d'abord coelioscopique. Le chirurgien saura au préalable les difficultés qu'il va rencontrer, en lui permettant de rester parcimonieux dans ses indications, le plus conservateur possible. Le T2 sagittal est une coupe de choix qui permet bien de voir la cloison recto vaginale. Cet examen peut dans certains cas de suspicion de compression urétérale être complété par un uroscan qui va visualiser les loges rénales, les segments pyelocaliciels à la recherche d'une dilatation. Cet examen est parfois facilité par l'injection de gels dans le vagin et le rectum pour augmenter les contrastes.
- La *cystoscopie* est bien sûr d'appoint devant une hématurie, facile, ambulatoire, elle peut permettre une montée de sondes « double J » en cas de compression pour drainage et facilitation d'une urétérolyse (11). Mais, elle est utile dans le diagnostic différentiel avec une tumeur intra vésicale, une tuberculose voire une bilharziose.

## La cœlioscopie

Moment princeps du diagnostic, elle devrait être indiquée après un bilan pré opératoire complet, un avis multi disciplinaire, de manière à ce qu'elle soit la moins traumatisante et la plus efficace possible. Il faudrait qu'elle soit unique en traitant le maximum de lésions, permettre de restituer une anatomie pelvienne convenable, rendre les ovaires accessibles à une éventuelle ponction dans le cadre de la PMA, faire le bilan tubaire avec épreuve au bleu, et respecter au maximum le péritoine, les organes pelviens. Les biopsies étagées, variées, numérotées doivent permettre de quantifier par le phénotype des lésions le profil évolutif de la maladie (7).

Les résultats conditionneront le type du traitement et les résultats. Ce « staging » doit être minutieux comme pour une tumeur maligne.

Si la chirurgie initiale n'aboutit pas en grossesse, les procédures chirurgicales ultérieures ne sont pas susceptibles d'être plus efficaces pour augmenter la fécondabilité

Elle doit être réalisée par un gynécologue sensibilisé au problème.

Eviter les mutilations doit être le leitmotiv de tous les chirurgiens : une stomie, une résection intestinale ne peut être décidée que par une réunion multidisciplinaire et concertée. En effet, cette chirurgie radicale agressive rend le pronostic encore plus aléatoire. Les décisions nécessaires à une PMA seront reportées jusqu'à consolidation. Or le temps est un des ennemis de cette pathologie : en termes d'infertilité, l'âge est une limite non franchissable.

Il est possible d'utiliser des énergies nouvelles pour traiter les lésions, mais cette chirurgie doit respecter plusieurs principes incontournables : le respect maximum du péritoine (des ouvertures intempestives peuvent faciliter la diffusion graisseuse et sous péritonéale, voire une infiltration des méso des lésions avec des rétractions cicatricielles qui peuvent être très nocives pour les uretères par exemple avec montée de sondes double J), le respect du tissu ovarien (compte folliculaire, AMH (Hormone de régression müllérienne)).

Ainsi la coagulation bipolaire à la pince, le laser CO2 sont les deux énergies efficaces qui épargnent les tissus avoisinants et qui détruisent les lésions visées. Il faut éviter celles qui « brûlent » tout avec le péritoine avoisinant. Des programmes de fluorescence avec absorption lumineuse spécifique (correspondant à des longueurs d'onde laser) ont été utilisés avec succès. Enfin, la radiofréquence est très utilisée en chirurgie endoscopique. (6)

La bonne qualité des images donc de la caméra est garante d'un bon diagnostic, surtout si les lésions péritonéales sont minimes.

Les ciseaux simples et courbe avec les pinces à traumatiques restent les meilleurs instruments.

La robotique apporte une grande facilité pour les chirurgiens en termes de vision, de faisabilité. (12)

Il ne faut jamais oublier qu'il n'y a pas de parallélisme entre la gravité et la taille des lésions.

Enfin, la conversion d'une cœlioscopie en laparotomie reste exceptionnelle, doit faire partie du consentement éclairé pré opératoire et est réservée à des complications chirurgicales imprévisibles avant.

## La biologie

L'analyse biologique des lésions (Endogramme\*) (13) (Fig 2,3,4) va déterminer le type du traitement complémentaire à venir. Une nouvelle classification devrait tenir compte de cet Endogramme !

Nous comparons volontiers cette maladie qui reste une prolifération bénigne, à un cancer du sein : en effet elle métastase localement et à distance, elle a une possible différenciation due à son instabilité chromosomique, donc à son GRADE. Elle a des anomalies chromosomiques publiées en 1998 (Fig 9).

Elle peut être oui ou non hormono-dépendante, car les lésions ont un phénotype avec ou non des récepteurs hormonaux à estrogènes et progestérone, elle évolue dans le temps donc un MIB1 (KI 67 %). Enfin le liquide péritonéal est le vecteur de l'information et peut même porter l'HER2-NEU !!

C'est le phénotype des lésions qui témoignera de leur évolutivité ou non.

Le grade, la différenciation, la présence ou non de récepteurs hormonaux cellulaires conditionnent le traitement hormonal. (5,9)

Les cellules d'endométriose peuvent être autonomes et sécréter leurs propres facteurs de croissance, voire des oncogènes, des protéines qui serviront à leur propagation, au passage de l'information nécessaire à la lésion voisine pour lui permettre de croître. C'est une protéomique spécifique !!!

Elle se comporte comme une « miliaire péritonéale » qui peut être « hébergée » dans les ovaires (5).

Nous envisageons pour expliquer sa diffusion et sa pathogénie l'action de l'effet WARBURG.

Les cellules cancéreuses sont productrices de lactate par glycolyse aérobie non-oxygène dépendant ce qui leur donne une énergie métabolique. L'endométriose peut utiliser cet effet en contrecarrant l'effet Pasteur. Ainsi, cela expliquerait

l'angiogenèse et l'action des VEGF, l'échappement immunitaire, la migration cellulaire, les métastases et son métabolisme autosuffisant. Il suffirait alors d'un traitement anti-lactate ?

Enfin, sa pathogénie pourrait être embryologique car chez 7 embryons femelles (10), il a été identifié des glandes endométriales déplacées et des restes de conduit embryonnaire chez les fœtus femelles et dans leur appareil reproducteur : ceci représente un rôle pathogénique possible dans les processus néoplasiques endométriosiques et pelviens.

## Les recommandations de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) pour la prise en charge

### La gestion de l'endométriome ovarien

#### Pour la PMA

- La question principale est la prise en charge d'une femme ayant un endométriome ovarien, et qui envisage de recourir à la FIV ;
- La préoccupation majeure est de savoir si la résection de l'endométriome entraîne la perte de petits follicules adjacents à la paroi du kyste ;
- La conséquence étant une réduction de la réserve ovarienne et de la fréquence des ovulations dans l'ovaire qui a subi la chirurgie ;
- Bien qu'il n'y ait pas de consensus concernant la meilleure approche, la plupart des spécialistes de la fertilité seraient d'accord de ne pas nécessairement exciser ces lésions avant de commencer la FIV :
  - Pas d'avantage clairement démontré ;
  - La chirurgie de l'ovaire peut diminuer la fonction ovarienne.
- Il est préférable de réséquer les endométriomes avant la FIV uniquement pour des indications précises tels que: douleur ou suspicion de cancer de l'ovaire, ou si la taille et/ou l'emplacement de l'endométriome limiteraient la ponction ovocytaire lors d'une FIV ;
- Le GDG (Guideline Development Group) recommande de conseiller les femmes porteuses d'un endométriome sur les risques de diminution de la fonction/réserve ovarienne après la chirurgie et la perte possible de l'ovaire. La décision de procéder à la chirurgie doit être examinée avec soin si la femme a eu des antécédents de chirurgie de l'ovaire ;
- Chez les femmes infertiles bénéficiant d'une chirurgie d'endométriome, les cliniciens devraient effectuer l'excision de la capsule de l'endométriome, au lieu d'un drainage ou l'électrocoagulation de la paroi de l'endométriome, afin d'augmenter les taux de grossesse spontanée ;
- Chez les femmes infertiles avec stade I/II de l'endométriose selon l'AFS/ASRM (American Society for Reproductive Medicine), les cliniciens peuvent effectuer une IIU (insémination intra utérine) associée à une stimulation ovarienne contrôlée, au lieu de l'expectative, car ce traitement augmente le taux de naissances vivantes ;
- Chez les femmes infertiles avec stade I/II de l'endométriose selon l'AFS/ASRM, les cliniciens peuvent effectuer une IIU avec une stimulation ovarienne contrôlée, au lieu d'une IIU sans stimulation ovarienne, car le traitement augmente le taux de grossesse ;
- Chez les femmes infertiles avec stade I/II de l'endométriose selon l'AFS/ASRM, les cliniciens peuvent envisager IIU avec une stimulation ovarienne contrôlée dans les 6 mois après le traitement chirurgical, puisque les taux de grossesse sont similaires à ceux obtenus dans le cas d'infertilité inexplicite ;
- Chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose, les cliniciens peuvent prescrire un traitement de PMA après la chirurgie, les taux cumulatifs de récurrence de l'endométriose n'étant pas augmentés après stimulation ovarienne contrôlée associée à une FIV/ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) ;
- Chez les femmes avec endométriome, les cliniciens peuvent utiliser une antibioprophylaxie au moment de la ponction ovocytaire, bien que le risque d'abcès ovarien suivant l'aspiration folliculaire soit faible ;
- Les cliniciens peuvent prescrire des agonistes à la GnRH pendant une période de 3 à 6 mois avant le traitement de PMA pour améliorer le taux de grossesses cliniques chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose ;
- En ce qui concerne les résultats en termes de grossesse. L'efficacité de l'exérèse chirurgicale des nodules profonds avant le traitement PMA chez les femmes atteintes d'endométriose associée à une infertilité n'est pas bien établie ;
- Chez les femmes infertiles avec stade III/IV (AFS/ASRM) d'endométriose, les cliniciens peuvent envisager la chirurgie laparoscopique, au lieu d'une attitude expectative, pour augmenter les taux de grossesse spontanée.

#### Pour la douleur

Lors d'une chirurgie chez les femmes avec endométriome ovarien, les cliniciens devraient effectuer une kystectomie au lieu d'un drainage ou de l'électrocoagulation, car elle réduit la douleur associée à l'endométriose.

- Les cliniciens peuvent effectuer une kystectomie plutôt qu'une vaporisation au laser CO2 chez les femmes avec un endométriome ovarien, en raison d'un taux de récurrence ultérieur bas ;
- Chez les femmes ayant un endométriome ( $\geq 3$  cm), les cliniciens devraient effectuer une kystectomie ovarienne, au lieu d'un drainage ou d'une électrocoagulation, pour la prévention secondaire de l'endométriose associée à la dysménorrhée, de la dyspareunie et des douleurs pelviennes non-menstruelles ;
- Après une kystectomie pour endométriome ovarien chez les femmes qui n'ont pas de désir de conception, les cliniciens sont invités à prescrire des contraceptifs hormonaux pour la prévention secondaire d'endométriome ;
- Chez les femmes opérées pour une endométriose, les cliniciens sont invités à prescrire en post-opératoire d'un DIU (dispositif intra-utérin) au lévonorgestrel ou un contraceptif hormonal combiné pendant au moins 18-24 mois. C'est une des options pour la prévention secondaire de la dysménorrhée associée à l'endométriose, mais ce n'est pas une option pour la douleur pelvienne ou la dyspareunie non-menstruelle.

### Est-ce que les thérapies hormonales sont efficaces pour l'infertilité associée à l'endométriose ?

- Chez les femmes infertiles atteintes d'endométriose, les cliniciens ne doivent pas prescrire un traitement hormonal pour la suppression de la fonction ovarienne afin d'améliorer la fertilité ;
- Chez les femmes infertiles avec stade I/II de l'endométriose selon l'AFS/ASRM, les cliniciens doivent effectuer l'excision ou l'ablation des lésions d'endométriose, y compris l'adhésiolyse, plutôt que d'effectuer une laparoscopie diagnostique uniquement, pour augmenter le taux de grossesse ;
- Chez les femmes infertiles avec stade I/II de l'endométriose selon l'AFS/ASRM, les cliniciens peuvent envisager une vaporisation au laser CO<sub>2</sub> de l'endométriose, à la place de l'électrocoagulation, puisque la vaporisation laser est associée à des taux cumulatifs plus élevés de grossesses spontanées.

### Les risques de malignité

C'est encore le spécialiste de l'anatomopathologie qui va avec l'immunohistochimie, la biologie moléculaire définir les risques de malignité en sachant que :

- Considération sérieuse ;
- Un nouveau cancer de l'ovaire tous les 10'000 femmes porteuses d'une endométriose ovarienne ;
- La probabilité de développer un cancer de l'ovaire durant la vie de la femme porteuse d'un endométriose augmente de 1/100 to 2/100 ;
- Une femme non traitée d'un endométriose a une probabilité de 98 % de chances de ne pas développer de cancer de l'ovaire au lieu de 99 %.

### Les traitements hormonaux disponibles

Le profil des lésions a pour but d'aider dans le choix du traitement hormonal. Il est en fait recommandé de ne pas donner de progestatifs si les lésions n'ont pas de récepteur à progestérone. (5).

Différents algorithmes sont possibles pour encadrer une coelio-chirurgie et une PMA.

Les agonistes de la LH-RH à la dose de 11,25 mg mettent les ovaires au repos, pour supprimer la sécrétion d'estrogènes pendant 3 mois minimum jusqu'à 6 mois. Le risque d'ostéoporose est grand.

Aussi, le temps est précieux, et la coelioscopie avec son staging renseigne sur l'état du pelvis, la taille des lésions pour ne pas laisser passer le moment de la PMA. Les agonistes à 3 mg sont utilisés pour les stimulations ovariennes de la PMA.

Il existe une molécule (Dienogest), qui a un effet progestatif certain sur les lésions. Elle est utilisée en attente d'une PMA.

Le progestatif le plus utile semble être le Levonorgestrel. Quand une contraception doit être prescrite, il est recommandé de l'associer à un estrogène. Enfin, en cas de dysménorrhée, d'adénomyose un DIU à base de progestatif est recommandé.

### Conclusion

L'endométriose est fréquente, doit être recherchée et prise en charge. On ne peut laisser les patientes en souffrir tant cette pathologie altère la vie personnelle, sexuelle et sociale.

La bibliographie proposée étant très vaste, nous recommandons des ouvrages et l'accès aux sociétés savantes qui sont référentes dans le domaine.

### Bibliographie

Etant donné le nombre très important de publications internationales sur le domaine, l'auteur recommande les revues suivantes :

Fertility and Sterility : <https://www.fertstert.org/>

Human reproduction : <https://academic.oup.com/humrep>

Human reproduction update : <https://academic.oup.com/humupd>

Frontiers in physiology online : <https://www.frontiersin.org/journals/physiology>

Lancet : <https://www.thelancet.com/>

New England Journal of Medicine : <https://www.nejm.org/>

Etc....

### Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare l'absence totale de conflit d'intérêts académiques et commerciaux.

Il n'y a pas de problèmes éthiques.

### Références

1. Canis M, Bouquet de Joliniere J, Wattiez A, Pouly JL, Mage G et al. Classification of endometriosis. Clin Obstet Gynaecol 1993;7:759-74.
2. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M et al. Genetic abnormalities detected by comparative genomic hybridization in a human endometriosis-derived cell line. Mol Hum Reprod 2000; 6:821-7.
3. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M et al. Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. J Soc Gynecol Investig 2000; 7:79-87.

4. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M. et al. Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 1999;105:444-51.
5. Bouquet de Joliniere J, Validire P, Canis M, Doussau M, Levardon M, Gogusev J. Human endometriosis-derived permanent cell line (FbEM-1): Establishment and characterization. *Hum Reprod Update* 1997;3:117-23.
6. Bouquet de Joliniere J. Effect of radiofrequency fields on endometriotic cell growth in vitro: a prospective study for laparoscopic treatment. *JMIG* 2007;6:S14-S15.
7. Bouquet de Joliniere J, Leseq G, Real C, Ayoubi JM. Novel Molecular strategy tests, issued by laparoscopy which can predict the progression and severity of endometriotic disease. *JMIG* 2011;6:S47-S70.
8. Fadhlou A, Bouquet de Joliniere J, Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? *Frontiers in Surgery* July 2014;(vol 1) article 24:p1-6.
9. Bouquet de Joliniere J, Ayoubi JM, Gianaroli L, Dubuisson JB et al. Endometriosis : a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Frontiers in Surgery* May 2014;(vol 1) article 16:p1-12.
10. Bouquet de Joliniere J, Ayoubi JM, Leseq G, Validire P et al. Identification of displaced endometrial glands and embryonic duct remnants in female fetal reproductive tract: possible pathogenic role in endometriotic and pelvic neoplastic processes. *Frontiers in Physiology* Dec 2012;(vol 3) article 444:p1-7.
11. Fadhlou A, Gillon T, Lebdi I, Bouquet de Joliniere J, Feki A. Endometriosis and vesico-sphincteral disorders. *Frontiers in Surgery* June 2015;(vol 2) article 23:p1-6.
12. Carbonnel M, N'Guyen HT, Abbou H, Bouquet de la Joliniere J et al. Robotic laparoscopy in benign gynecologic surgery: a retrospective study comparing vaginal, laparoscopic and robotic hysterectomy procedures. *Reprod sys sexual disorders* 2013;(vol 2):p1-5.
13. Endodiag : Laboratoire de recherche sur l'endométriose : Génopole d'Evry. (Pépinère) France.

# Classification de l'endométriose



Nom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Intervention réalisée : \_\_\_\_\_

ENDOMÉTRIOSE		<1 cm	1-3 cm	>3 cm
Péritoine	Superficielle	1	2	4
	Profonde	2	4	6
Ovaires	Superficielle (côté droit)	1	2	4
	Profonde	4	16	20
	Superficielle (côté gauche)	1	2	4
	Profonde	4	16	20
OBLITÉRATION DU CUL-DE-SAC POSTÉRIEUR		Partielle	Complète	
		4	40	
ADHÉRENCES		Surface < 1/3	Surface de 1/3 - 2/3	Surface > 2/3
Ovaires	Fines (côté droit)	1	2	4
	Denses	4	8	16
	Fines (côté gauche)	1	2	4
	Denses	4	8	16
Trompes	Fines (côté droit)	1	2	4
	Denses	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16
	Fines (côté gauche)	1	2	4
	Denses	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16

1. Si l'extrémité fimbriée de la trompe utérine est complètement obstruée, établir le score à 16. Stades : stade I (minime) : 1-5; stade II (légère) : 6-15; stade III (modérée) : 16-40; stade IV (grave) : > 40. Revised ASRM Classification. *Fertil Steril* 1997; 67:819.

D'après l'American Society for Reproductive Medicine.

Figure 1 : classification anatomique AFS modifiée de l'endométriose (qui ne tient pas compte de l'évolutivité)



## Compte rendu EndoGram®



Information					
N° identif. patient	2013-002	Méthode de prélèvement	Laparoscopie	Nom chirurgien	Dr. AF
Nom du patient	NGHE	N° d'échantillons	1 endometre, 1 lesion	Hôpital / Clinique	Clinique sainte Justelle
Age	30	Date prélèvement	06/02/2013	Adresse	24, bd du Château 92200 Nanville
Score AFS	/	Date réception	07/02/2013	Tel / Email	06... ...@... F
Douleur	/	Date de report	25/02/2013		
Antécédents de traitement	/				

### Résultats

**Photo des lames colorées**



**Prolifération cellulaire**

**Interprétation :**

Présence de glandes endométriales et de stroma. Confirmation histologique d'endométriiose, additionnelle à la laparoscopie.

**Interprétation :**

Mise en culture de la lésion le 07/02/2013. En cours.

Siège social : ENDODIAG SAS - 4 rue Pierre Fontaine - Pôlybière Gangeville Entreprises - 91098 Evry Courcouronnes - France  
SAS au capital de 600 000 € - RCS Evry B 529 900 532 - APE : 7212Z - TVA n° FR30 529 900 532



## Compte rendu EndoGram®



### Résultats IHC

Anticorps	Lésions endométriosiques
	<b>Phénotype</b>
A1	-
A2	****
A3	-
A4	**
A5	**
A6	****
A7	***
A8	**
A9	**
A10	-
A11	-
	<b>Prolifération</b>
A12	-
A13	-
A14	*
A15	-
	<b>Invasivité</b>
A16	-
A17	-
	<b>Récepteurs hormonaux</b>
A18	RE β1
A19	RE α
A20	PR
A21	AR
A22	-
A23	-
	<b>Oncogènes</b>
A24	*
A25	***
A26	**
A27	-
A28	-
	<b>Facteurs de croissance</b>
A29	*

Siège social : ENDODIAG SAS - 4 rue Pierre Fontaine - Pôlybière Gangeville Entreprises - 91098 Evry Courcouronnes - France  
SAS au capital de 600 000 € - RCS Evry B 529 900 532 - APE : 7212Z - TVA n° FR30 529 900 532



Compte rendu  
EndoGram®



Score du patient

↓

Score patient	I	II	III	IV
STADE I	Lésion non invasive, hormono-dépendante			
STADE II	Lésion non invasive, hormono-indépendante			
STADE III	Lésion invasive, proliférante, hormono-dépendante			
STADE IV	Lésion invasive, proliférante, hormono-indépendante			

Date : 23/02/2013

Nom : Prof. Jean Bouquet de la Jolissière  
 Médecin-chef adjoint  
 Centre de gynécologie et d'obstétrique  
 Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Signature :

Siège social : ENDDIAG SAS - 8 rue Pierre Fontaine - Régime des Petites Entreprises - 91098 Evry-Corbeil - France  
 SAS au capital de 600 000 € - RCS Evry B 528 900 532 - APE : 7219Z - TVA n° FR06 528 900 532

Figures 2, 3, 4 : l'endogramme et sa classification en 4 grades.

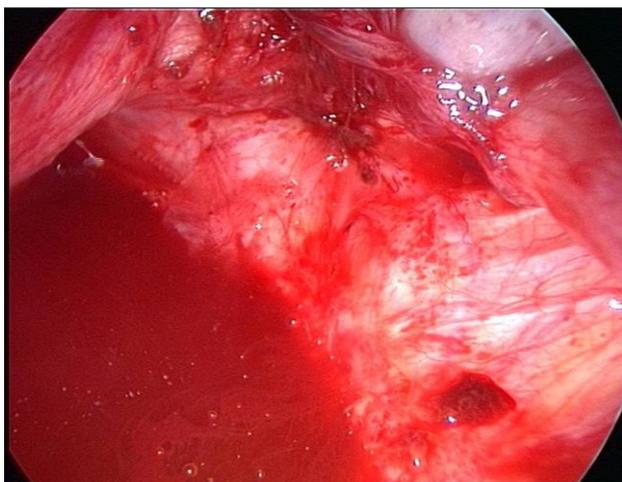


Figure 5 : Endométriose évolutive du cul de sac de Douglas (petites lésions rouges en flammèche très inflammatoires). Classe 1 AFS donc ne correspond pas à la réalité de la classification.



### *Peritoneal initial lesions with liquidfluid*

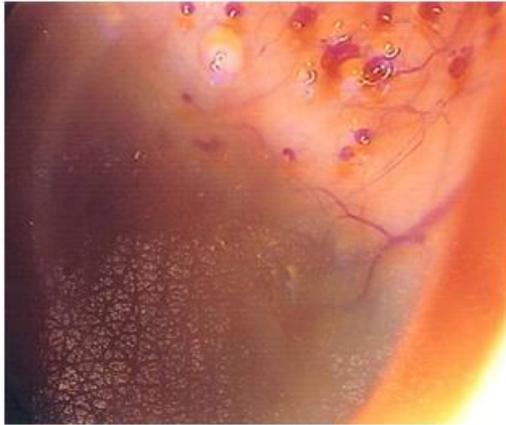


Figure 6 : Le liquide péritonéal vecteur de transmission de l'information



### *Initial endometriotic stem cells in the stroma*



Figure 7 : Cellule souche d'endométriose sur son lit stromal

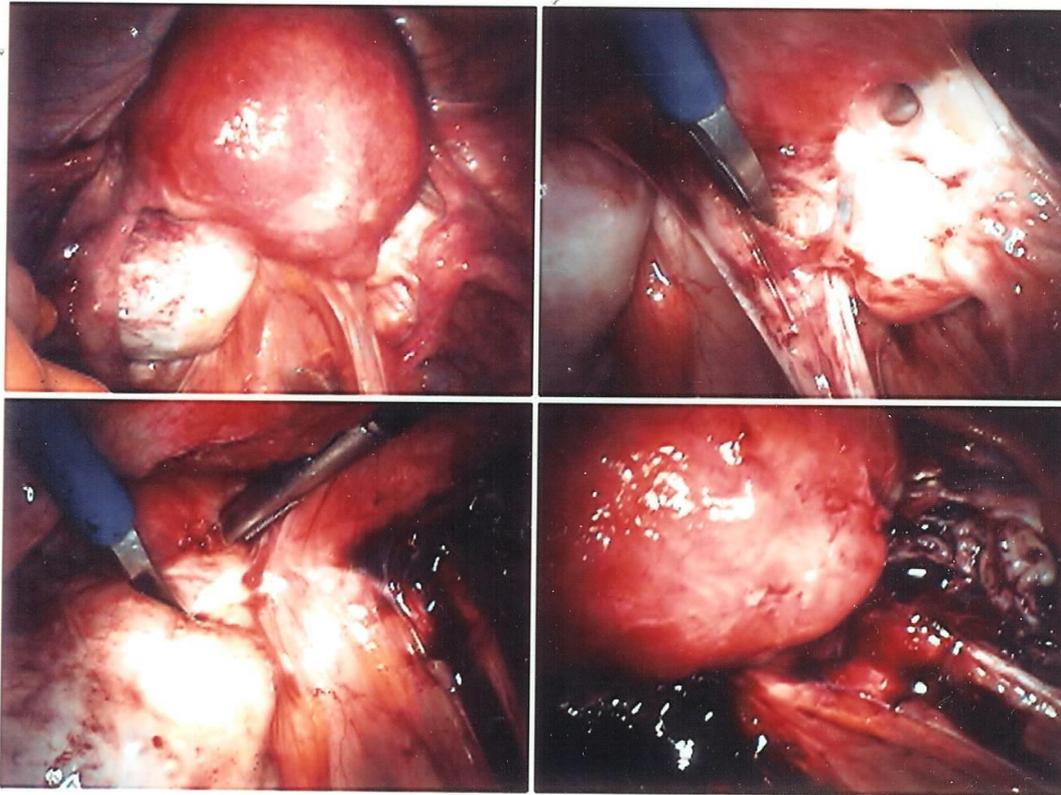


Figure 8 : endométriose sévère IV AFS avec gestes de libération du cul de sac de Douglas

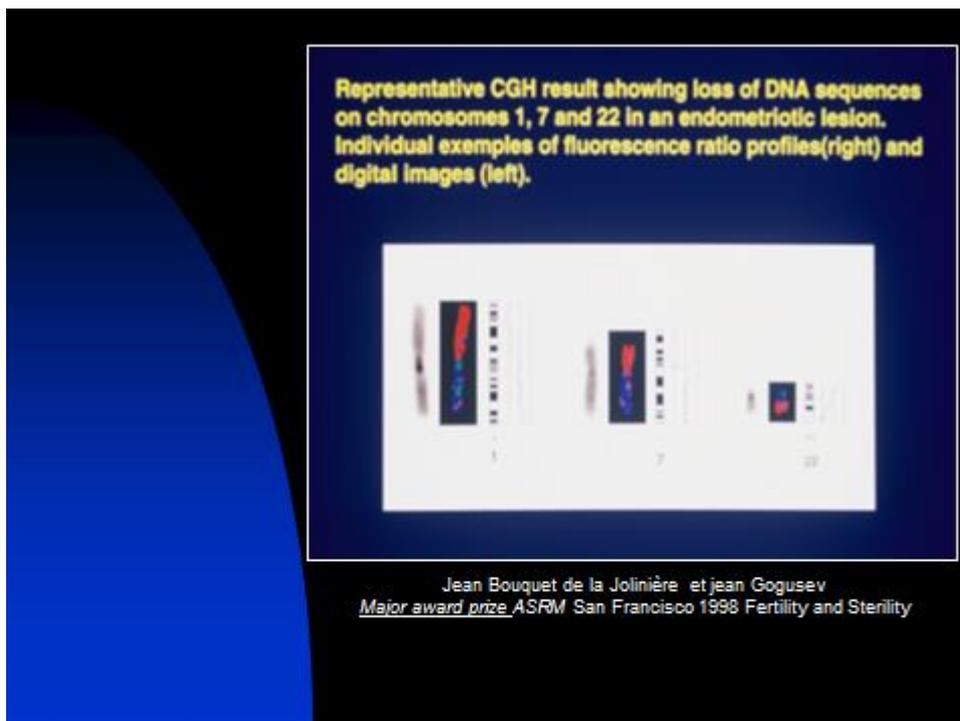


Figure 9 : Les anomalies géniques retrouvées en majorité dans les lésions endométriosiques



Figure 10 : image coelioscopique d'un « pelvis gelé » avec adhérences sévères stade IV AFS