

L'Endométriose

T. Linet

Mme Ouyayaye 46 ans

- Opérée il y a 6 ans d'une endométriose coelioscopique avec adhésiolyse.
- Pas d'antécédent particulier.
- 1,57 m pour 56 kg (IMC = 23)
- G3P2 :
 - Il y a 2 ans : Diabète gestationnel. F 2540g va bien
 - Il y a 5 ans : FCS avec aspiration vers 8 SA
 - Il y a 15 ans : césarienne à 34 SA G 2020g va bien

Mme Ouyayaye 46 ans

- Premières règles à 9 ans.
- Cycles de 30 jours
- Pas de syndrome prémenstruel
- Dysménorrhée sévère : 90 mm EVA
- Dernier FCU l'année dernière (normal)
- Tabagisme à 16 cig/j (480 cig/mois)
- Directrice de cabinet de consultant.

L'endométriose est favorisée par

- La multiparité
- Un IMC faible
- Une ménarche précoce
- Un allaitement prolongé
- Le fait d'être asiatique

Les questions

L'implantation de tissu endométrial

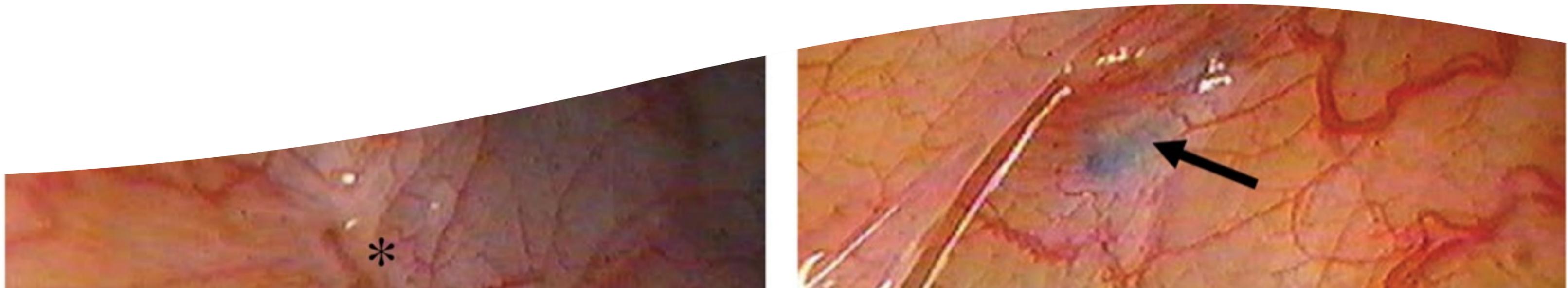
- Peut être dû à la césarienne de la patiente
- Touche de manière prédominante les ovaires
- Est un phénomène acquis sans lien familial
- Est cantonné à la sphère gynécologique
- Peut prendre différents aspects avec le temps.

Les questions

Introduction

- Présence de glandes et de stroma endométrial en dehors de la cavité et du muscle utérin.
- Habituellement dans le pelvis
 - Mais on en trouve dans l'ensemble du corps (pulmonaire, cérébrale...)
- Associé à des douleurs pelviennes, dysménorrhées sévères, dyspareunies[1]... mais peut être asymptomatique

Prévalence et épidémiologie



Mission : impossible

- Environ 176 millions de femmes dans le monde [1]
 - Peut persister même après ménopause [2]
- Découverte coelioscopique :
 - 1-7 % des ligatures tubaires [2].
 - 12-32 % pour douleur pelvienne [3].
 - 9-50 % pour infertilité
 - 50 % pour douleur pelvienne et dysménorrhée chez l'ado [4].

[1] Adamson GD. Fertil Steril 2010 - [2] Johnson NP and Jummelshoj L. Hum Reprod 2013.- [3] Sangi-Haghpeykar, H. Obstet Gynécol 1995 - [4] Missmer, SA. AM J Epidemiol 2004 - [5] Chatman, DL. J Reprod Med 1982

Les facteurs de risque [1-2]

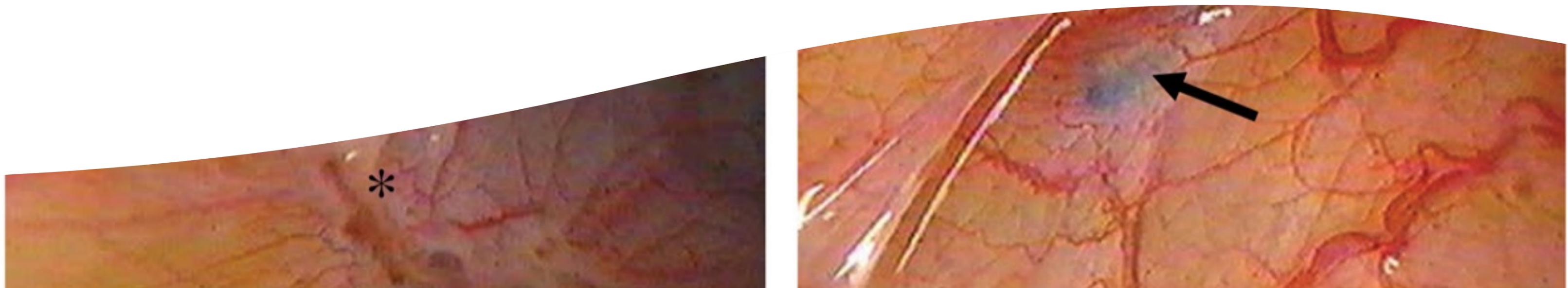
↘	↗
Multiparité	Nulliparité
Allaitement prolongé	Ménarche précoce
Asiatiques	Cycles courts
Noirs	Règles longues
	Grands, Mince, BMI ↘

L'alimentation

- Données inconsistantes [1]

Alcool [2]	RR
Peu	1,14 [0,86-1,52]
Modéré	1,23 [1,08-1,40]
Fort	1,19 [0,99-1,43]

Pathogénie... mystérieuse



Les différentes théories [1]

- L'implantation : migration du tissu endométrial par les trompes pendant les règles
- La transplantation directe : épisiotomie, cicatrices césariennes ou opératoires pelviennes
- Dissémination lymphatique / sanguine : en dehors du pelvis
- La métaplasie coelomique (péritonéale)

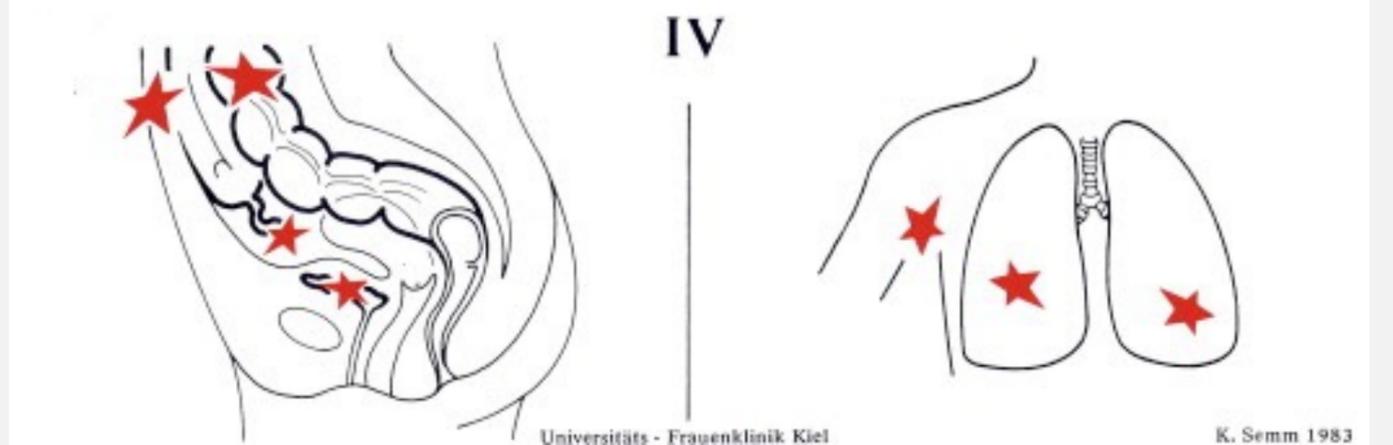
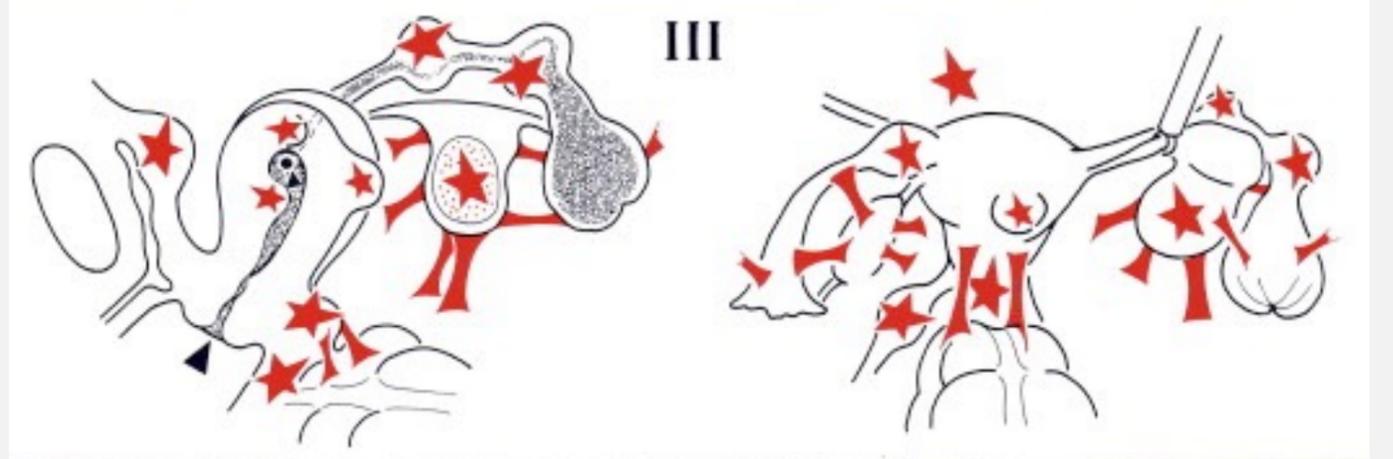
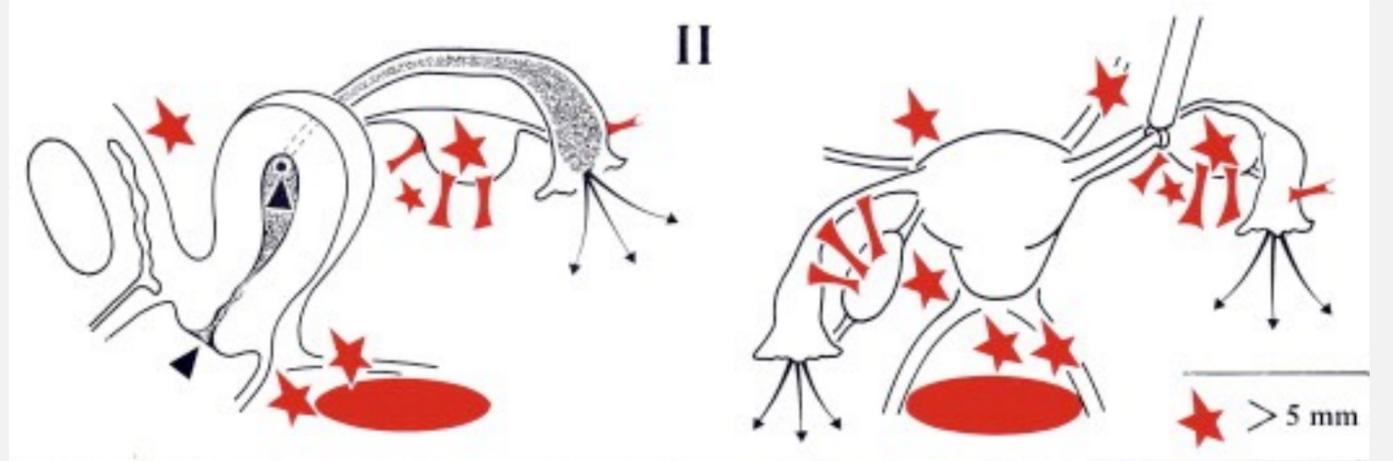
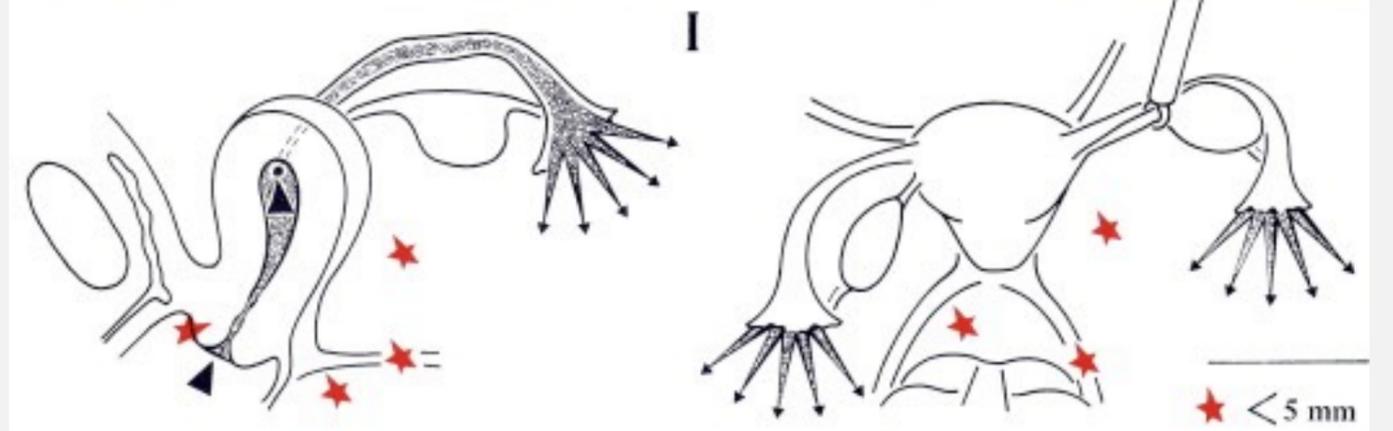
L'immunité

- Immunité cellulaire ↘ (Steele, RW. Am J Reprod Immunol 1984).
- Auto-immunité inflammatoire ↗ : maladie auto-immune, hypothyroïdie, fibromyalgie, allergies, asthme... (Sinaii, N. Hum Reprod 2002).

La génétique

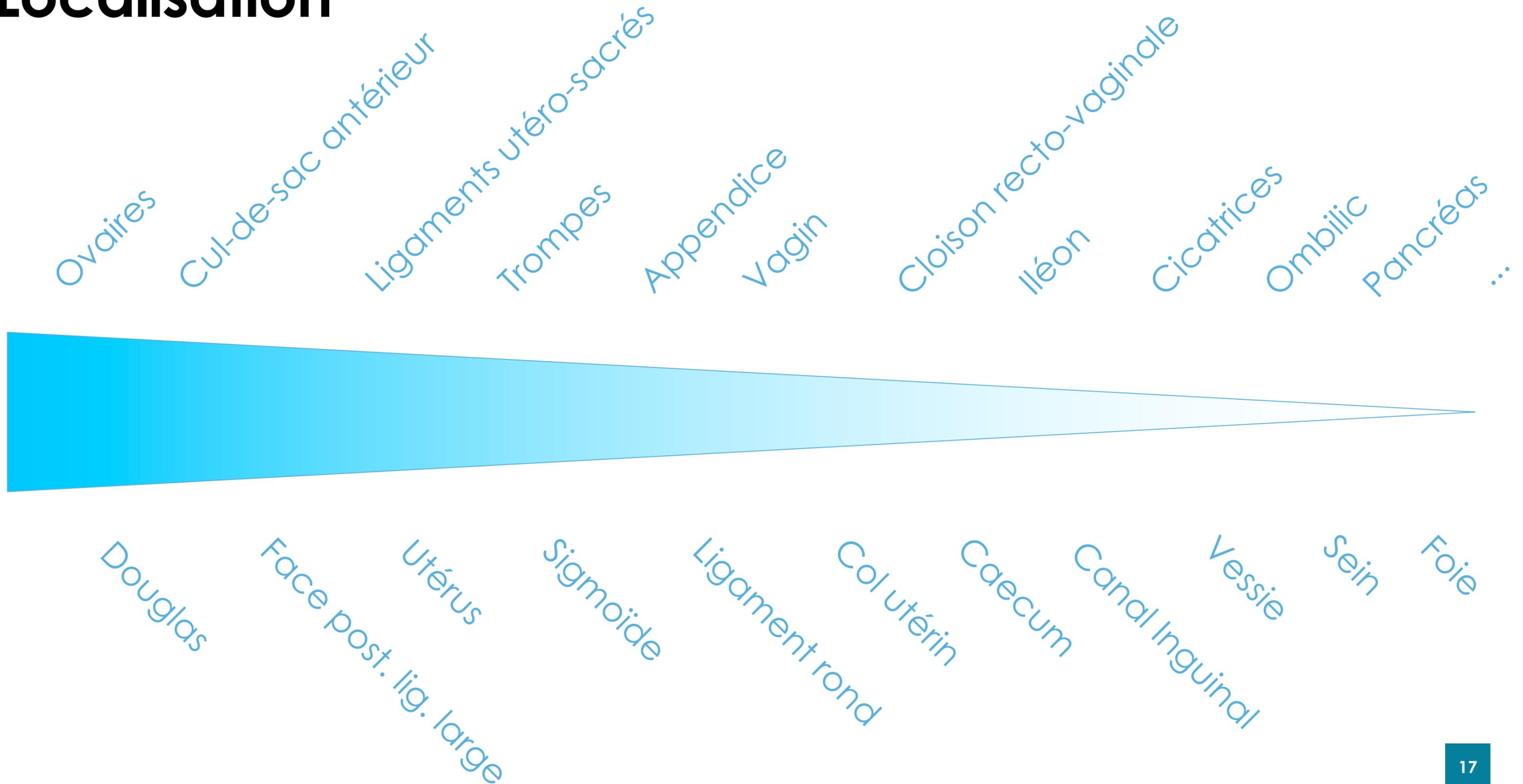
- Modéré, mais présent :
 - 7 fois plus de risque de retrouver de l'endométriose chez un parent du 1er degré d'une femme endométriosique (Simpson, JL. Am J Obstet Gynecol 1980).
 - Concordance chez les jumeaux (Bischoff, FZ. Hum Reprod Update 2000).

Localisation et évolution





Localisation



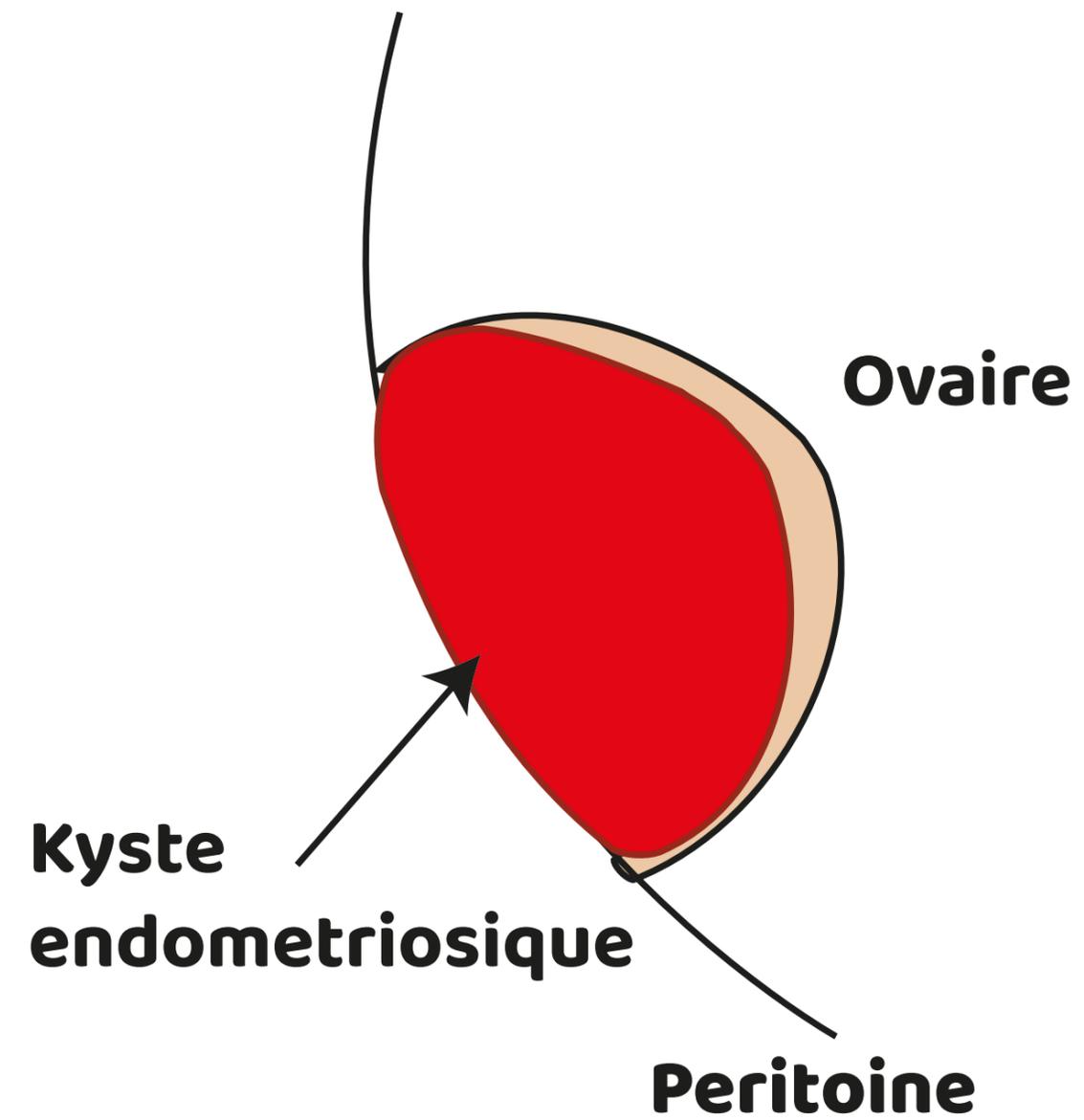
Mais aussi

- Beaucoup plus rare : vésicule biliaire, urètre, extrémités, vertèbres, os, nerfs périphériques, poumon, diaphragme et SNC
- Plusieurs sites sont touchés habituellement

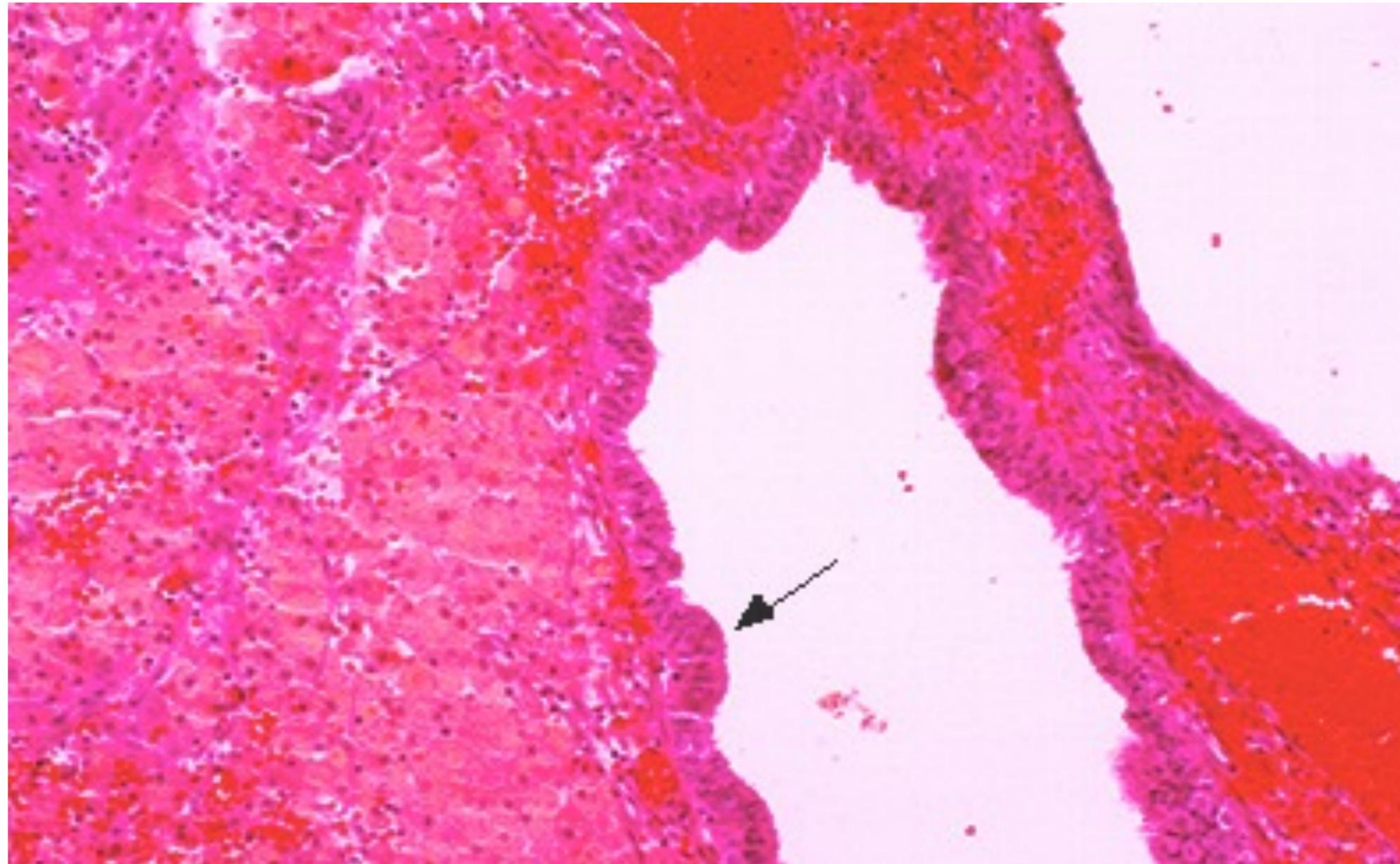
Apparence macroscopique

- Zones rouges (actives)
- Ilots rouges ou violets
- Décolorations jaune-brun
- Zones blanches (cicatricielles)
- Péritoine adhérentiel ou poches

Le kyste endométriosique



Au microscope...



L'endométriose est favorisée par

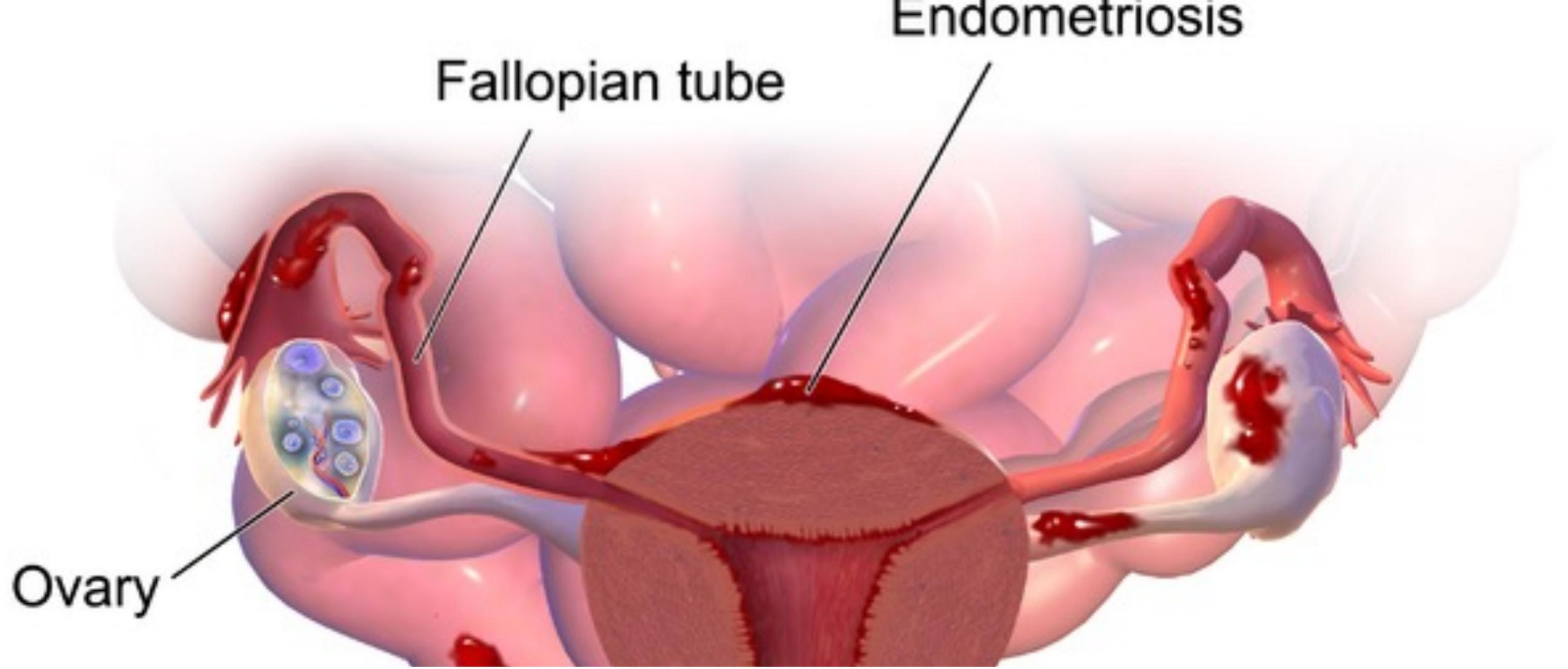
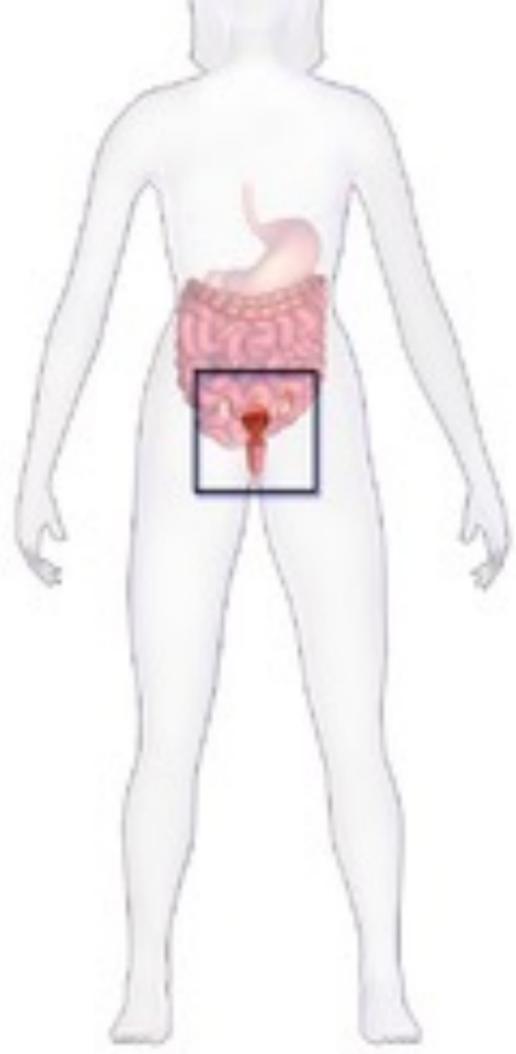
- La multiparité
- **Un IMC faible**
- **Une ménarche précoce**
- Un allaitement prolongé
- Le fait d'être asiatique

Les questions

L'implantation de tissu endométrial

- **Peut être du à la césarienne de la patiente**
- **Touche de manière prédominante les ovaires**
- Est un phénomène acquis sans lien familial
- Est cantonné à la sphère gynécologique
- **Peut prendre différents aspects avec le temps.**

Les questions



Les signes cliniques

Les autres symptômes

- Douleur pelvienne et dysménorrhée : 3/4 des patientes symptomatiques [1].
 - Dyspareunies
 - Dysménorrhées
 - Douleurs pelviennes chroniques
 - Douleurs ovulatoires
- Autres symptômes [2,3] :
 - Hyperménorrhée
 - Dyschésie
- Dysurie
- Vessie instable (si profonde)
- Fatigue Chronique

La douleur

- Emprunte deux voies :
 - La pathologie neurologique (hypersensibilisation) [1]
 - La pathologie proliférative dépendante des oestrogènes et résistante à la progestérone [2]
- Les lésions d'endométriose (++ si profondes) sont innervées :
 - dénervation puis re-innervation
 - => ± sensibilisation centrale
 - => ± Syndrome de douleur chronique [1].

Douleurs et sites

- Dysménorrhées : péritonéales
- Dyspareunies profondes : Utéro-sacrés ++
- Diarrhée, constipation, dyschésie, crampes abdominales : digestif
- Dyspareunies et défécation douloureuse : cloison recto-vaginale [1].

Intensité : le score VMS [1]

Grade	Traduction	Travail	Signes généraux	Antalgiques
0	Non douloureuses, pas d'interaction vie quotidienne	Normal	Aucun	Non nécessaire
1	Douloureuses mais peu d'impact vie quotidienne.	Rarement affecté	Aucun	Rarement nécessaire
2	Impact vie quotidienne. Analgésique => peu ou pas d'absentéisme	Modérément affecté	Peu	Nécessaires
3	Impact important vie quotidienne. Action faible analgésiques. Symptômes végétatifs (céphalées, nausées...)	Nettement affecté	Présents	Peu d'effet

Evaluer la qualité de vie

- Différents questionnaires existent : WHOQOL-BREF, AIS (acceptation de la maladie), Laitinen Pain Scale...
- Aucun n'est validé pour le moment comme « gold standard dans l'endométriose [Bien A] mais en dehors de la douleur, la qualité de vie est meilleure chez les femmes :
 - Acceptant leur maladie
 - Aillant un IMC > 30
 - Dyspareunies
 - Impact des symptôme sur le ou la partenaire

Mais les signes cliniques ou le risque de récurrence

- NE SONT PAS corrélés au stade [1]
 - La douleur est plus fréquente si les implants sont profonds [1].
- Beaucoup de patientes sont asymptomatiques...

Infertilité : mécanismes explicatifs

- Probablement liée à [1]
 - la dysfonction tubo-ovarienne
 - l'inflammation pelvienne infraclinique : prostaglandines, cytokines, facteurs de croissance... hostiles fonction ovarienne normale, fécondation et implantation embryonnaire.
 - La présence d'endométriomes ovariens
 - Baisse de la qualité ovocytaire
 - Diminution de la réceptivité endométriale à l'implantation
- Association forte Infertilité et stade de l'endométriose.

Un poids pour la patiente et pour la société

- L'ensemble des symptômes de l'endométriose ajoutent au poids de la maladie [1-3]
 - Coût important pour la société
 - Diminution de l'activité personnelle et professionnelle
- Pour une patiente : coût total annuel : 9579 €
 - Coût indirect (perte de productivité) : 6298 €
 - Coût des soins médicaux : 3113 €
 - Comparable diabète, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde

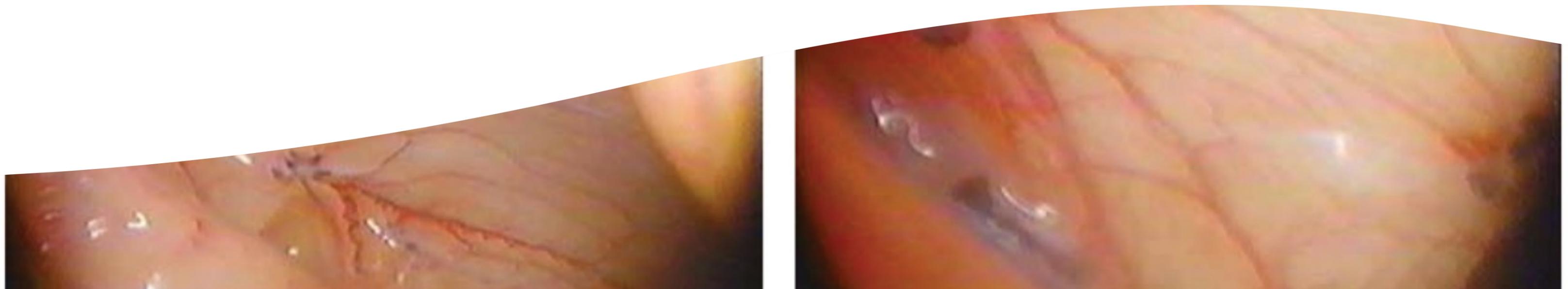
L'examen clinique

- Fonction de la localisation et de la taille des implants .
 - Douleur à la palpation de la paroi postérieure ++
 - Douleur au Douglas ou sur les utéro-sacrés (US)
 - Nodules douloureux palpables du Douglas, US, cloison Recto-vag.
 - Epaissement et induration des US
 - Douleur à la mobilisation utérine
 - Masse annexielle douloureuse
 - Utérus fixé rétroversé...

Les diagnostics différentiels...

- Maladie Inflammatoire pelvienne (Salpingite/Endométrite)
- Colopathie fonctionnelle
- Cystite interstitielle
- Adénomyose
- Cancer de l'ovaire
- Adhérences pelviennes
- Cancer coliques et pathologie diverticulaire

Faire le diagnostic



Gold standard : la coelioscopie

- Diagnostique : en dehors d'un traitement hormonal pour éviter les faux négatifs
- Classiquement, aspect de lésions superficielles «chocolat» sur les ovaires, les séreuses, le péritoine (cul-de-sac postérieur, utéro-sacrés, fossette ovarienne).
- Endométriomes : très adhérent, liquide épais, chocolat.
- Appendice : 2-4 %

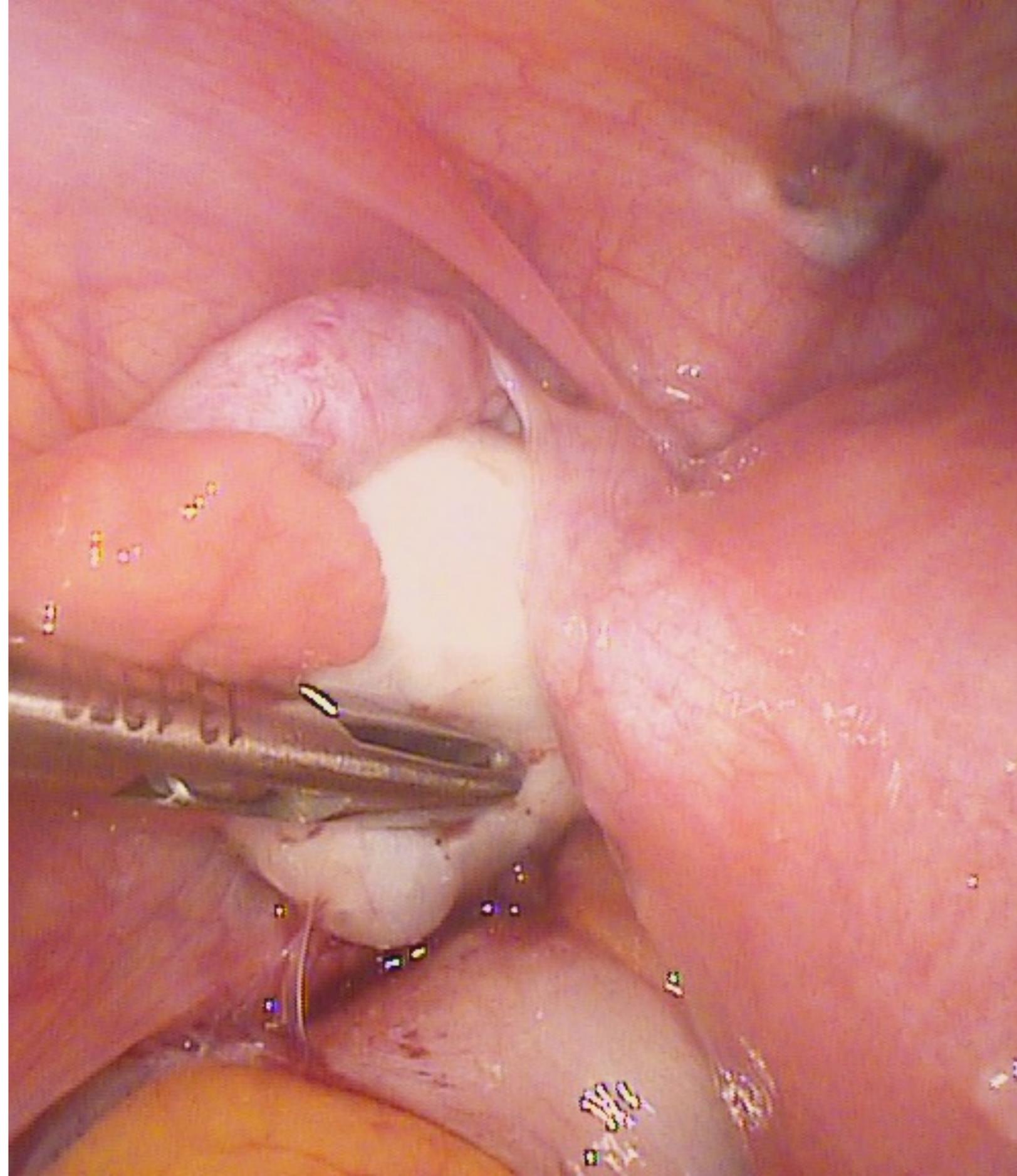
Endométriose

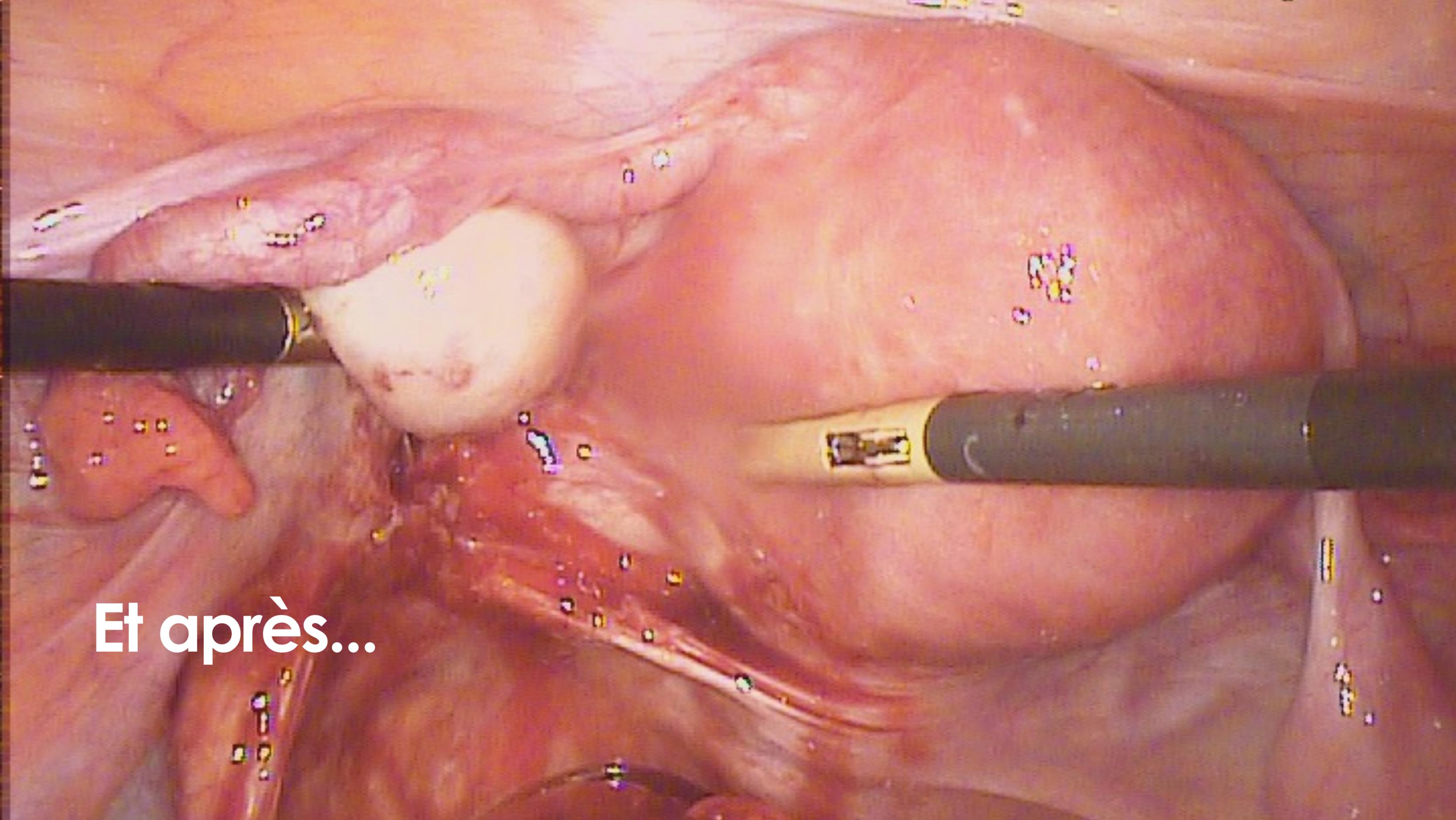
Antérieure : patch



Endométriose

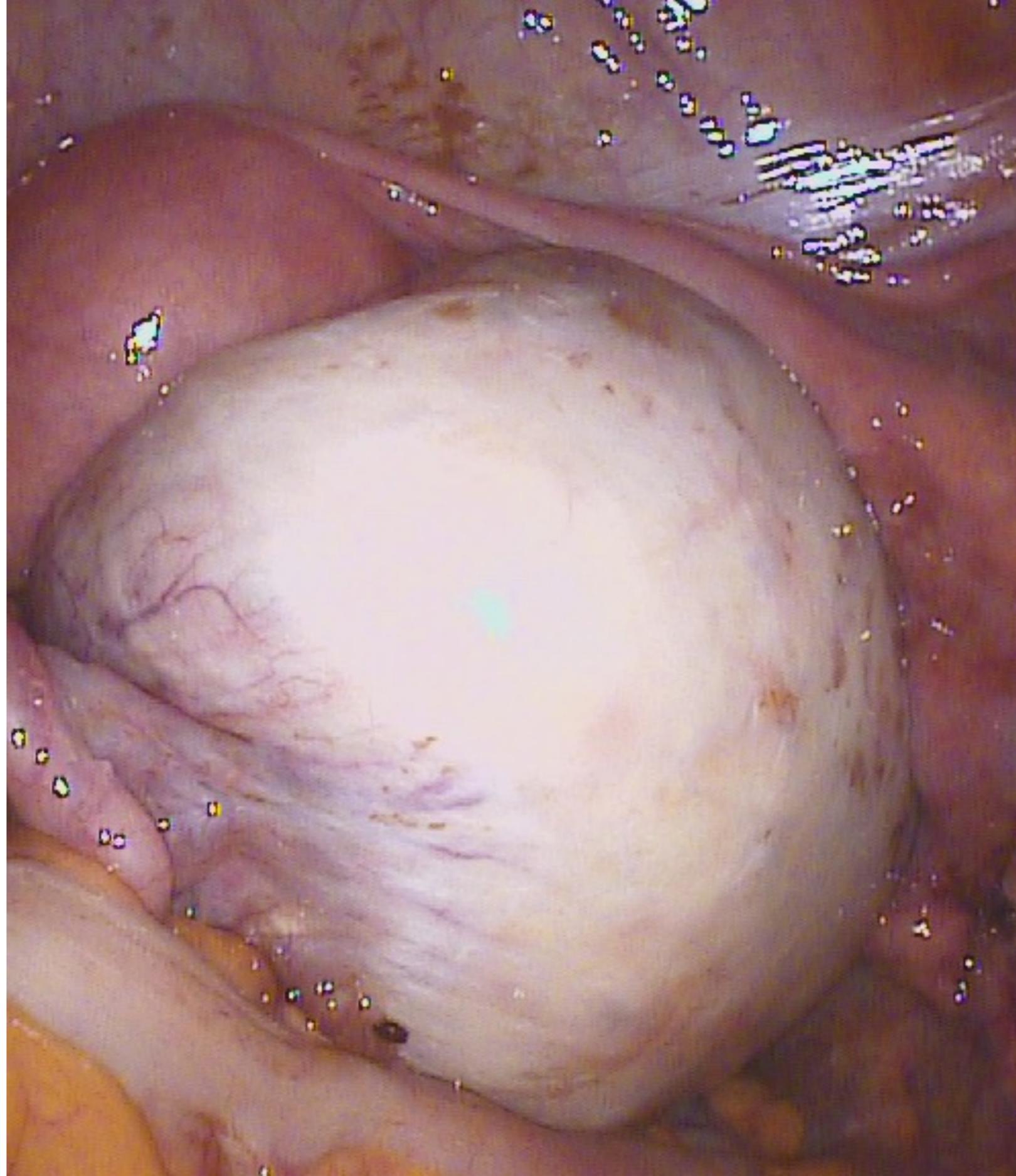
Vue ovarienne



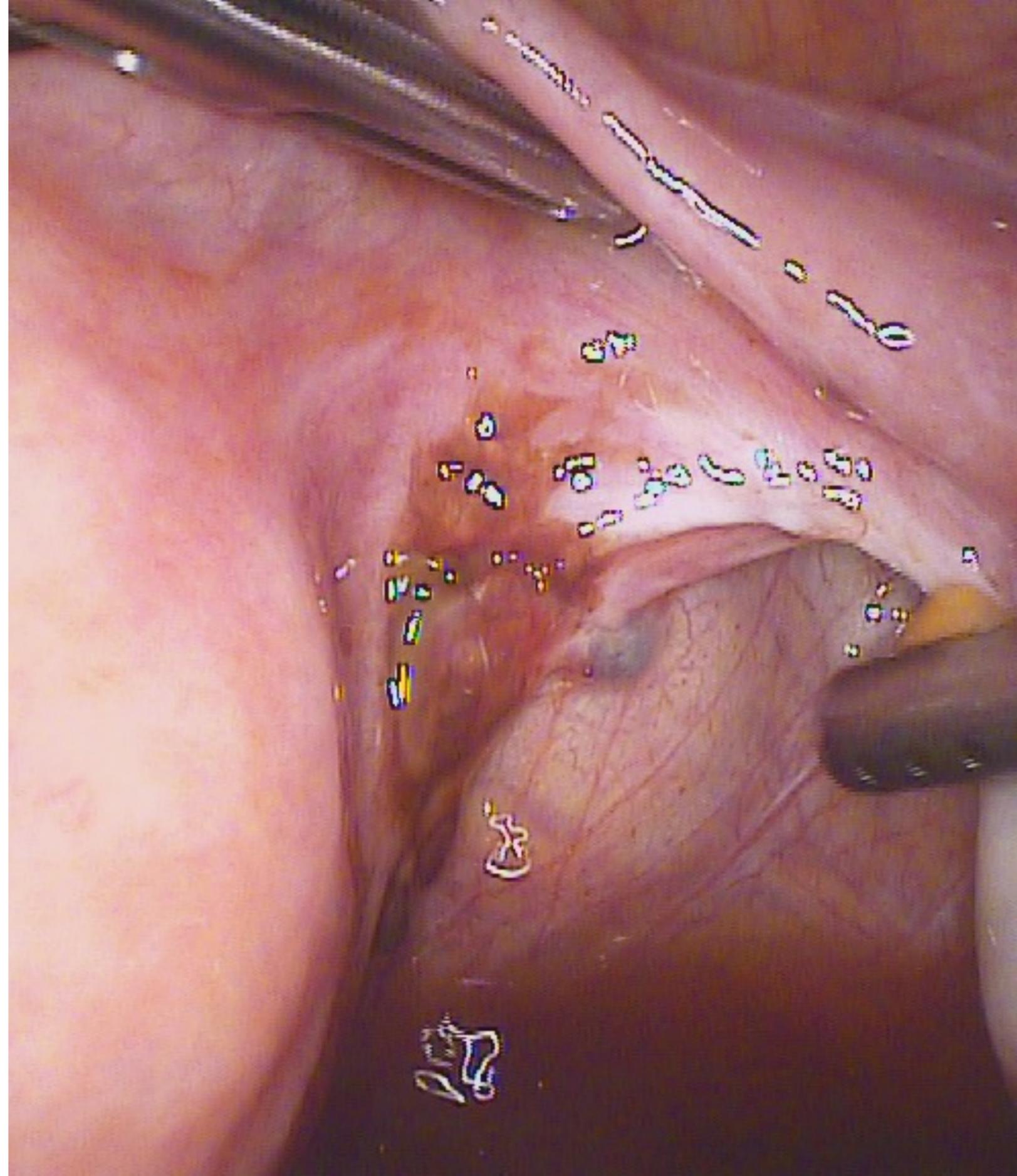


Et après...

Volumineux endométriose



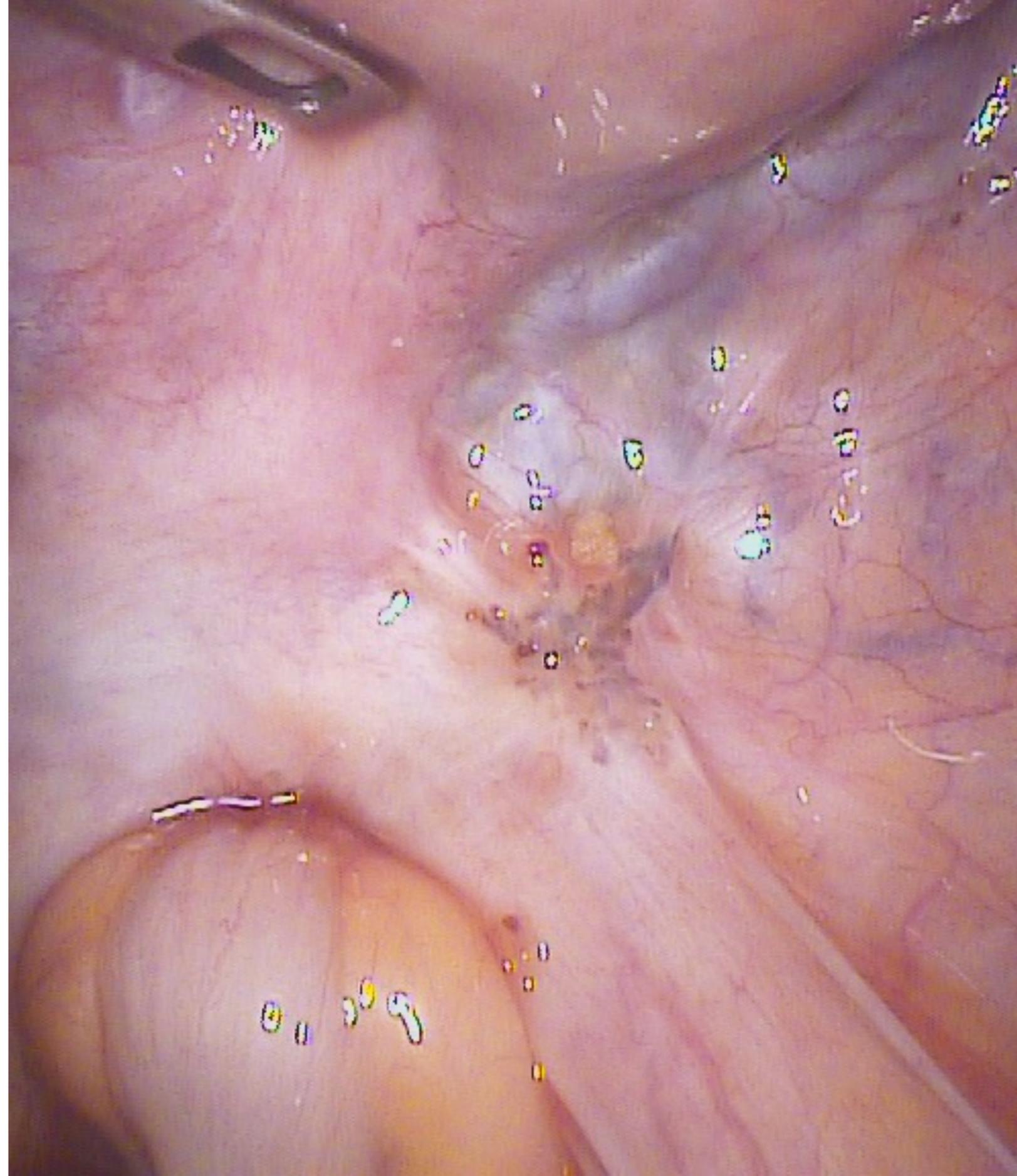
Bleu et chocolat



Nodule rétractile antérieur



Patch sur le ligament utéro-sacré droit

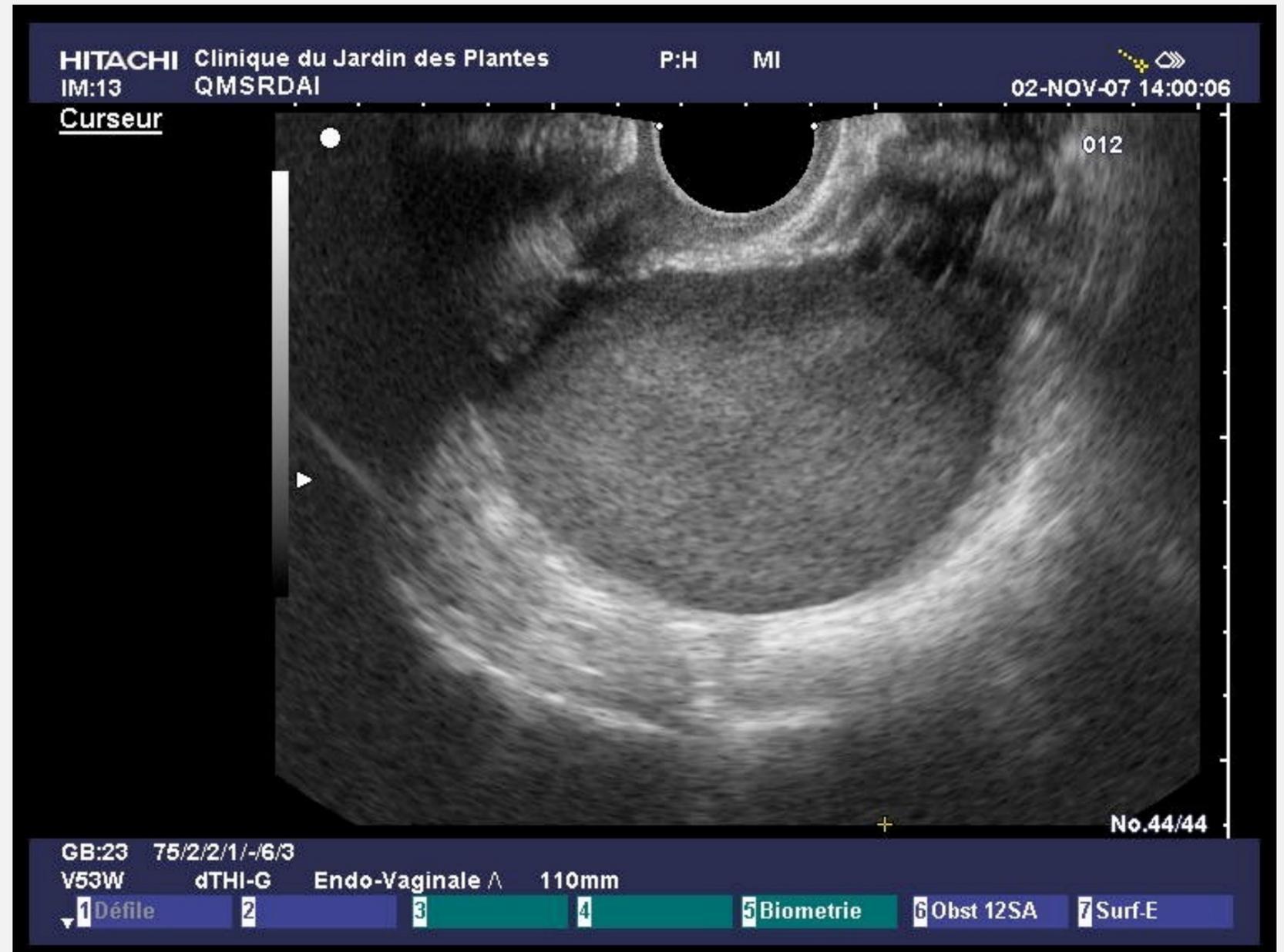


Coelioscopie + Biopsie ?

- Si négatif, la vision seule est suffisante [1].
 - Si l'expérience de l'utilisateur est suffisante [2]
- Si positif, la vision seule est trompeuse :
 - Jusqu'à 50 % de faux positifs [1].
 - Une histologie complémentaire est souhaitable [3].

L'imagerie

- Echographie : dépendante de l'opérateur (Piketty, M. Hum Reprod 2009. Hudelist, M. Hum Reprod 2009).
 - Utile pour les endométriomes et le retentissement urétéral
- IRM
 - Utile pour l'endométriose profonde (Abrao, MS. Hum Reprod 2007).

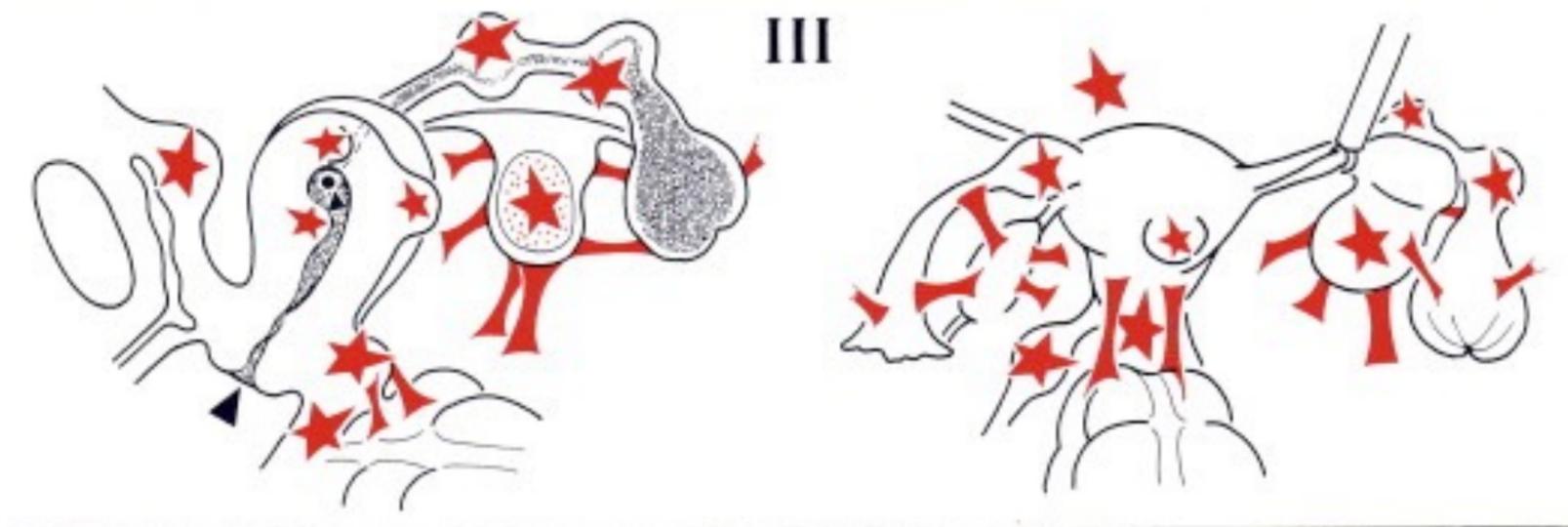
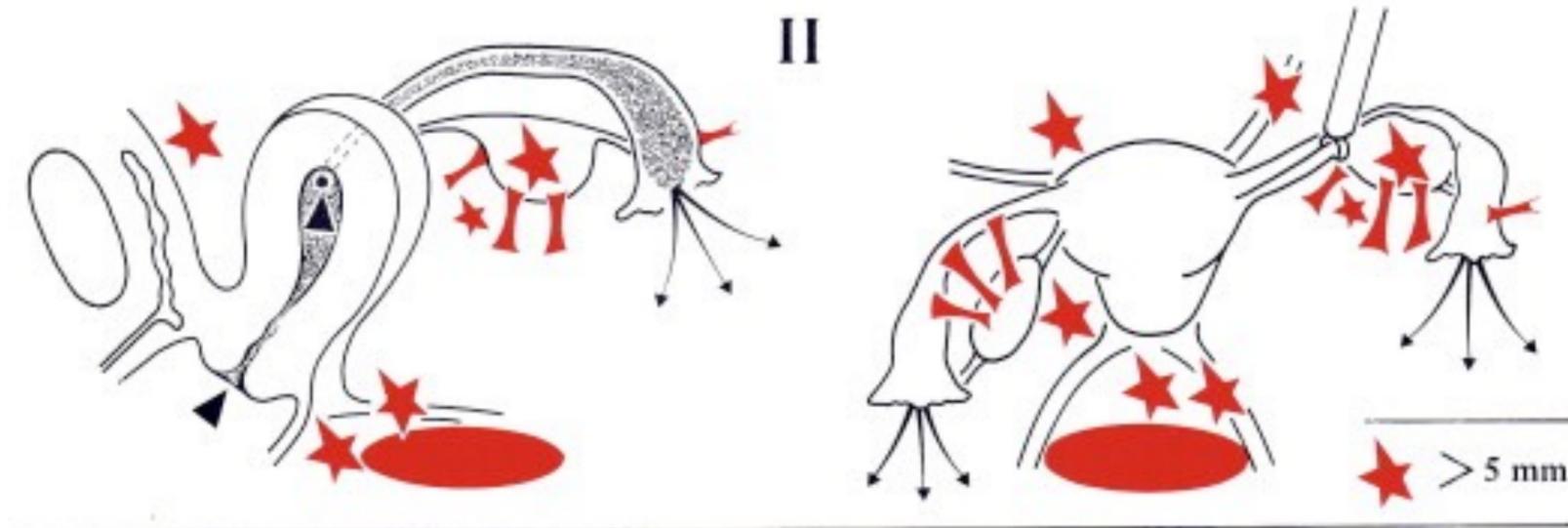
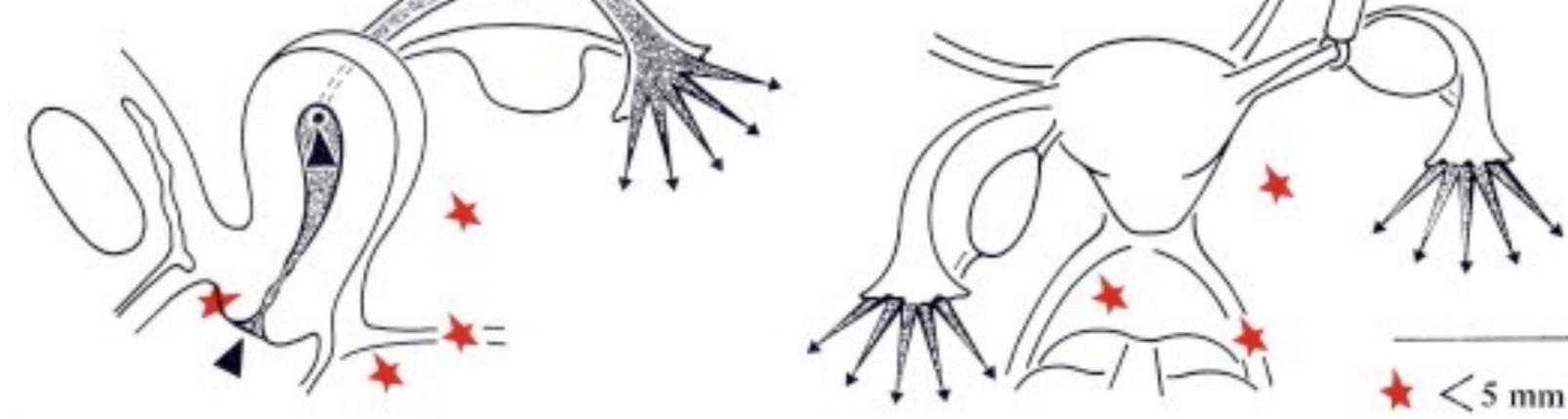


Les marqueurs biologiques

- CA125, Leptines, Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES), Macrophage migration Inhibitory Factor (MIF) ...
 - Pas d'intérêt diagnostique car non spécifique [1].
- CA125 d'intérêt pronostic [2] :
 - Si > 100 UI/mL plus de risque d'adhérence ou d'endométriome rompu [3].
- A l'étude : densité des fibres nerveuses endométriale par immunohistochimie [4-5], marqueurs urinaires (cytokeratine 19, peptide urinaire 1,8 kDa) [1]

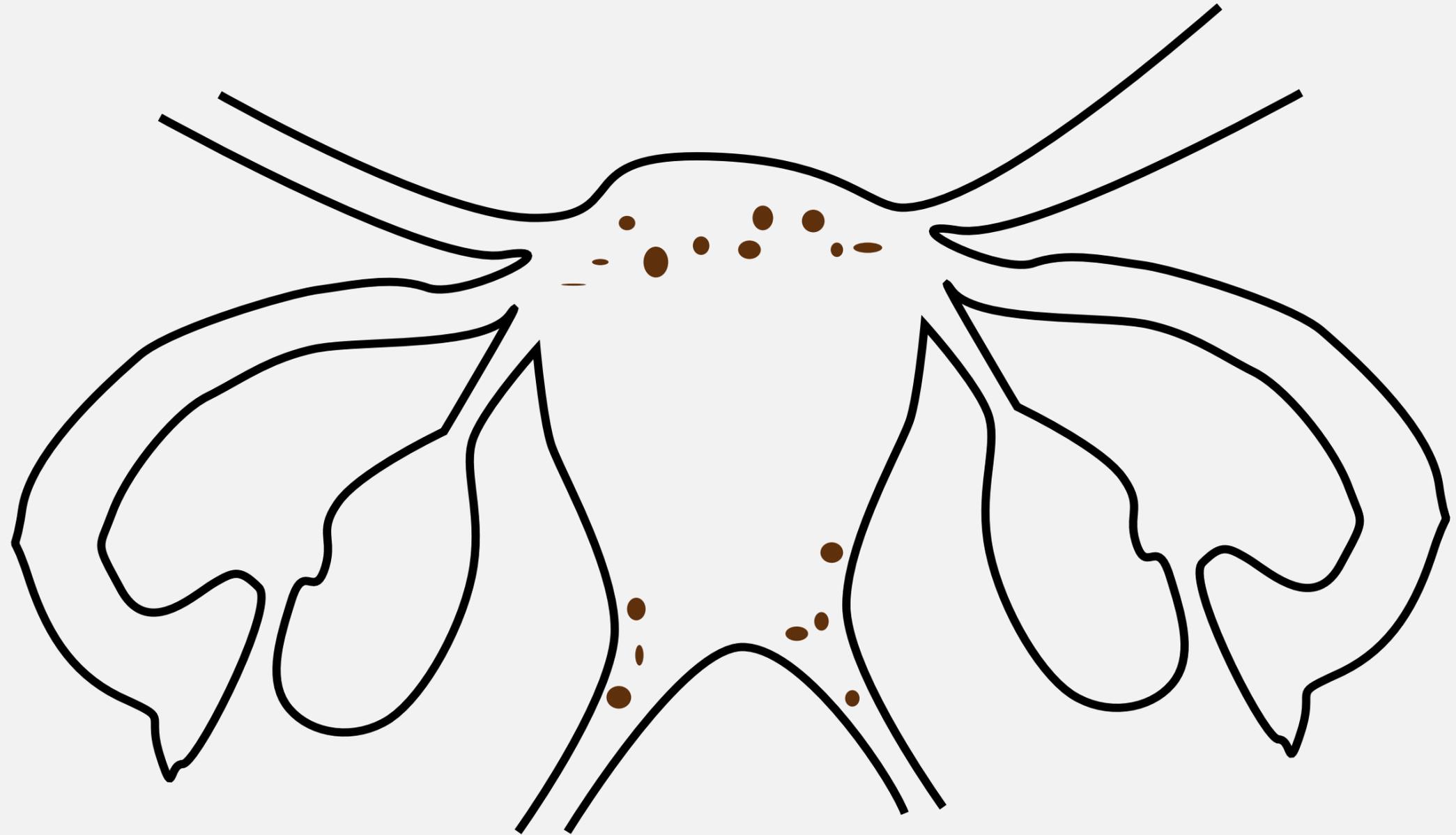
La Classification : ASRM

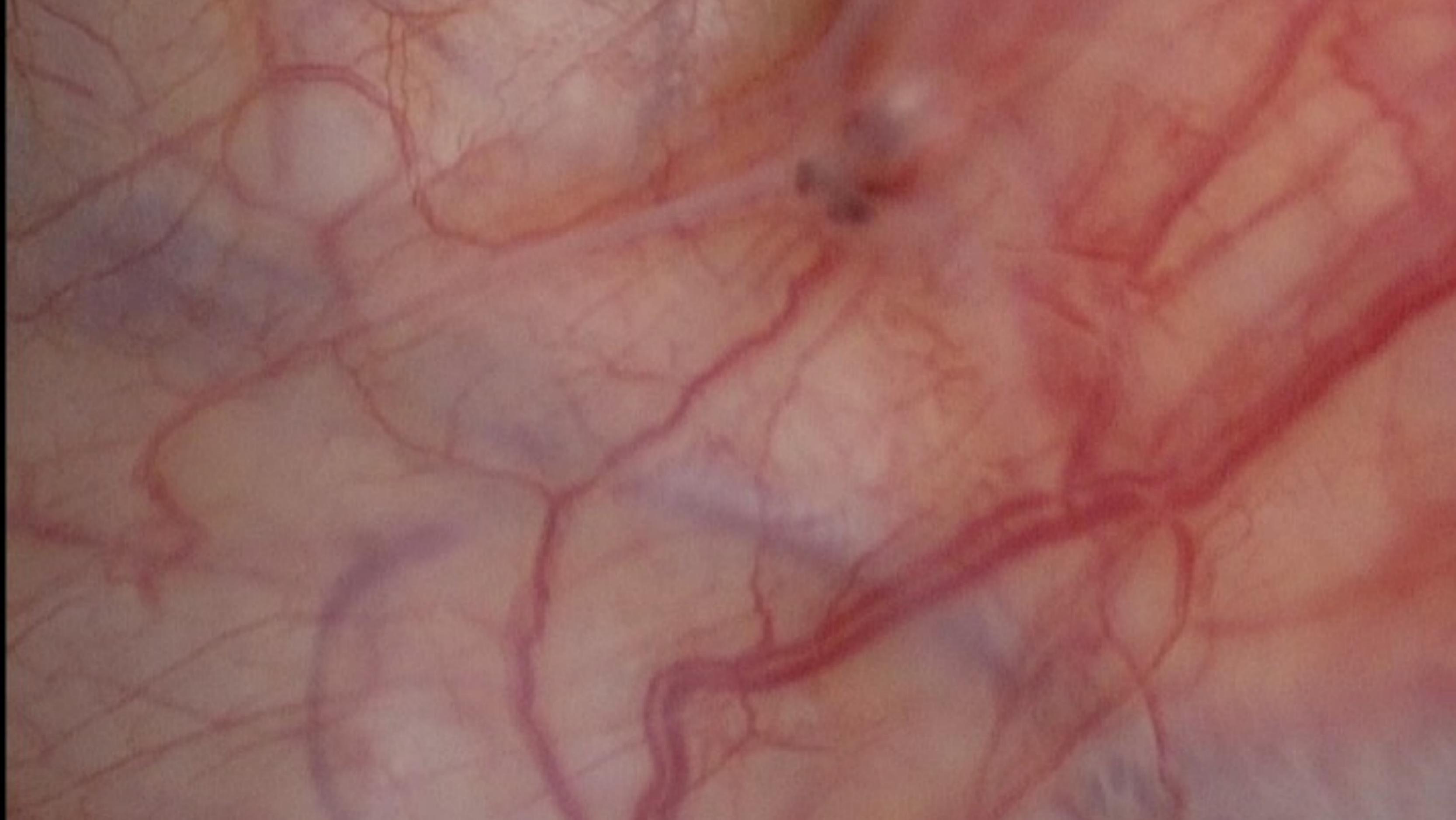
Intérêt uniquement en stérilité



Stade I

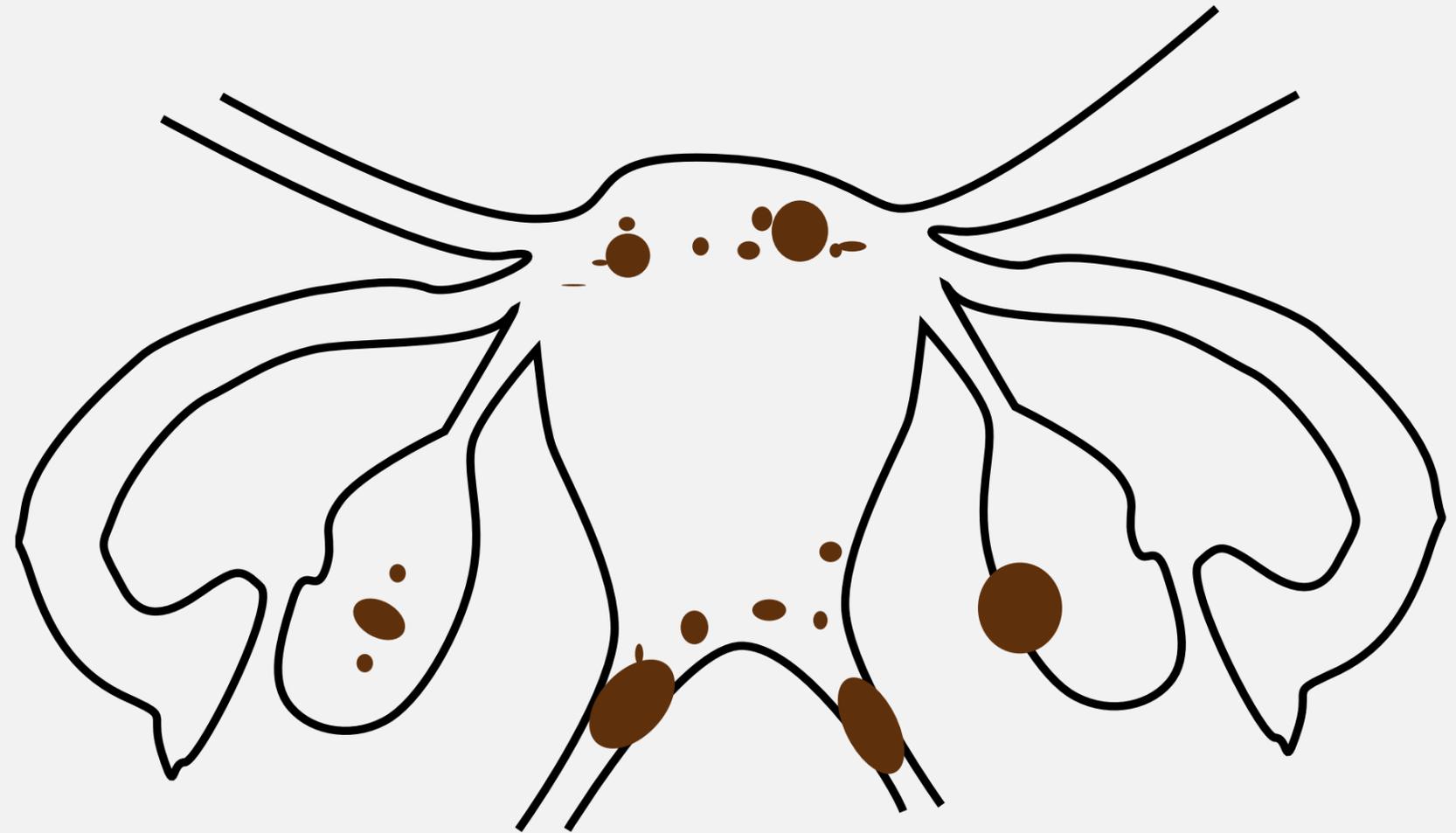
Minimale - Implants isolés sans adhésion





Stade II

Légère - Moins de 5 cm - En bouquet
ou dispersés sur le péritoine et les
ovaires- Pas d'adhérences
significatives



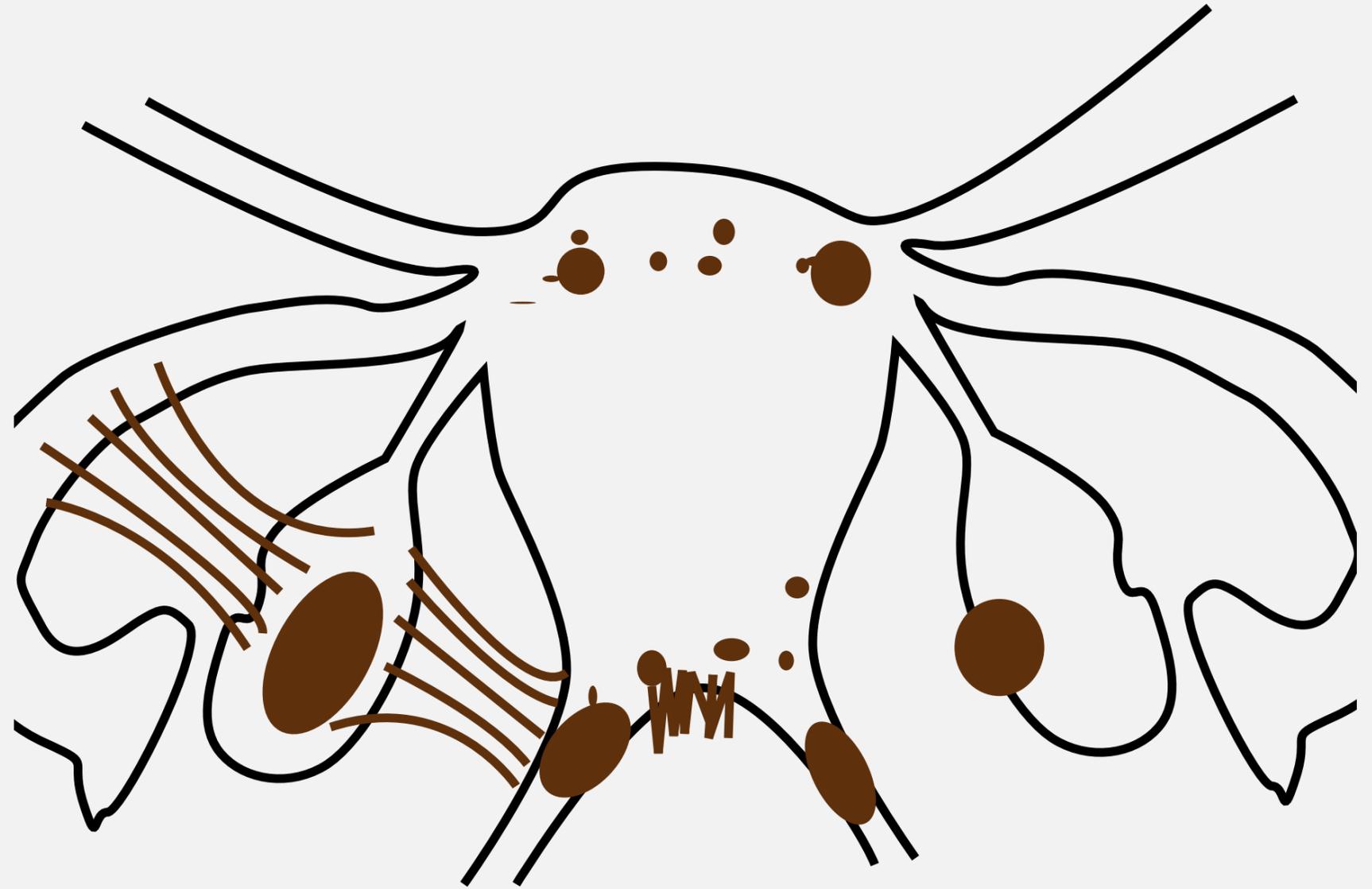
Stade III

Modérée - Implants multiples,
superficiels ET profonds - Quelques
adhérences tubaires ou ovariennes

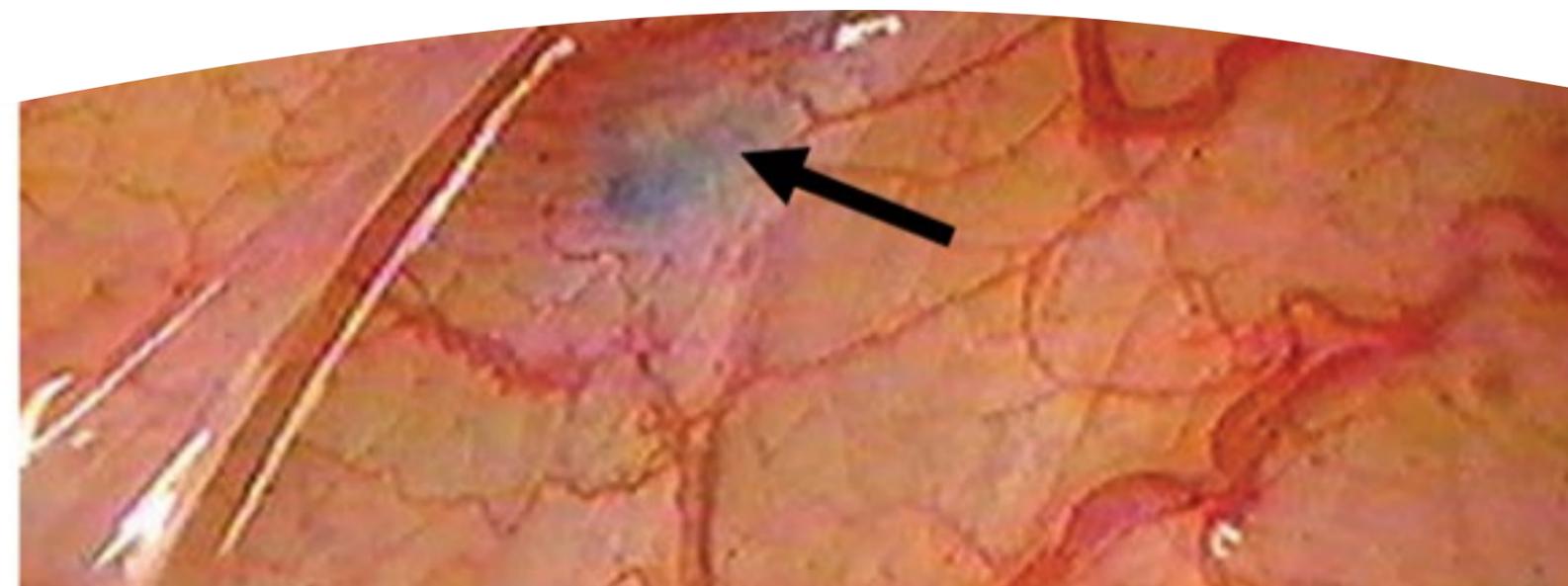
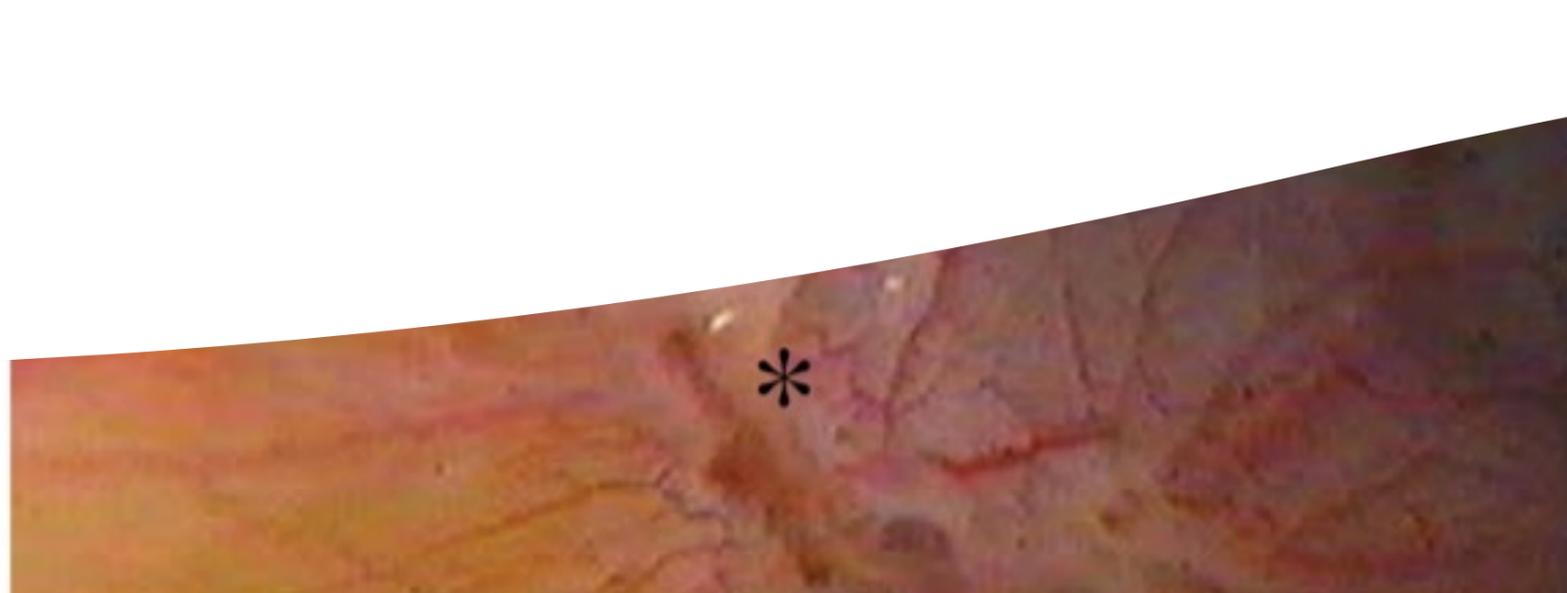


Stade IV

Sévère - Implants multiples avec endométriomes de taille importante. - Adhérences fines ou épaisses habituelles



Les complications



Cancer Ovarien x 1,3-1,9 [1-2]

Si cancer : % endométriose	Si endométriose : % cancer
Séreux : 4,5 - 9 %	2,5 %
Mucineux : 1,4 - 6 %	
Cellule Claire : 20 - 35 %	
Endométrioïde : 13,9 - 19 %	

[1] Sayasneh A et col. Obstet Gynecol 2011. - [2] Pearce CL et col . Lancet Oncol 2012.

En conclusion [1]

- Pas considéré comme précancéreux.
- Pas de recommandations pour le dépistage du cancer de l'ovaire
 - Car pas de test efficace...
 - Pas de sous-groupe à risque identifiable
- Pas d'indication à une ablation des lésions pour diminuer le risque

Les autres cancers

- Non démontré [1-2].

Complications Obstétricales [1-3]

- Accouchement prématuré
- Hémorragies en antepartum
 - Rare : saignement intra-abdominal menaçant le pronostic vital [4]
- Pré-éclampsie
- Césariennes ↗

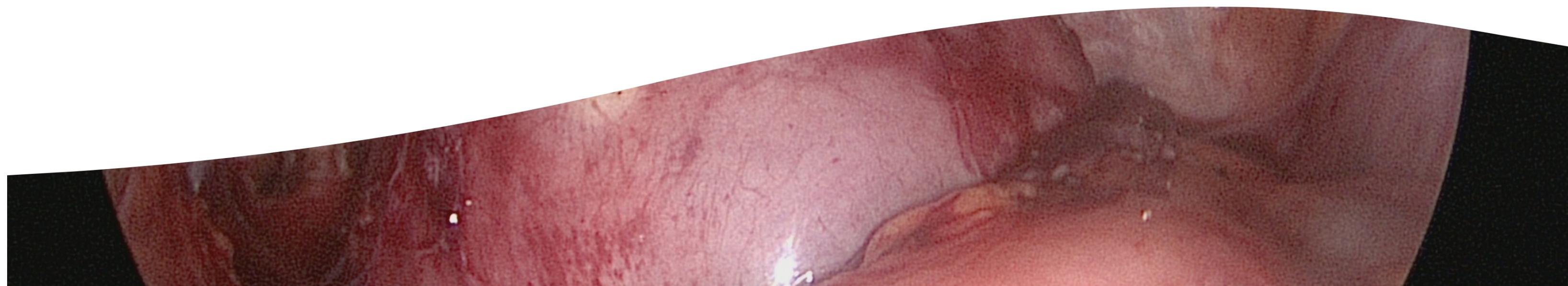
[1] Fernando S et col. Fertil Steril 2009

[2] Stephansson O et col. Hum Reprod 2009

[3] Brosens I et col. Fertil Steril 2012

[4] Mutahir JT et Nyango DD. Niger J Clin Pract 2010.

Le traitement...



Mesures hygiéno-diététiques

- L'exercice physique diminuerait les dysménorrhées [1]
- Pas de consensus pour le reste :
 - Pas d'argument pour une perte de poids.
 - beaucoup d'études de faible niveau de preuve... Parler à quelqu'un, thérapie cognitivo-comportementale, yoga, régime pauvre en gluten...

Le traitement médical

- Antalgiques : AINS [1]
- Traitements hormonaux :
 - Première intention : oestro-progestatifs en continu [2], progestatifs : dienogest [3]
 - Deuxième intention : agonistes de la GnRH avec « Add Back » [4], Mirena [5], Anneau vaginal ou le patch [6]
- La FIV

Autres traitements

- Efficaces à court terme mais tolérance et effet à long terme à valider :
 - Inhibiteurs aromatasase [1], Mifepristone ou Ulipristal [2], Agonistes GNRH oraux (Elagolix) [3]
- Pas d'efficacité démontrée : pentoxifylline (immunomodulateur), infliximab (anti-TNF alpha).
- Danazol : trop d'effets secondaires [4]

Le traitement médical...

Effets négatifs	Effets positif
Effets indésirables des traitements	↘ risque de lésion chirurgicale
Récidive importante après arrêt	↘ adhérences post-opératoires
Pas d'effet sur les adhérences existantes	«Traite» les implants non visualisés en chirurgie
Pas d'effet sur les endométrïomes	
Si blocage ovulation : pas de grossesse possible	
Pas d'effet sur la fertilité	

La Chirurgie...

- Indications
 - Symptômes sévères, invalidants, aigus (rupture d'endométriome)
 - Echec du traitement médical sur la douleur
 - Refus du traitement hormonal par la patiente.
- Coelioscopie de première intention idéalement en phase folliculaire
 - Si l'ablation ne peut être complète initialement, remettre l'intervention plutôt que d'ôter partiellement [1]
 - Excision recommandée même si pas démontré supérieur à la destruction simple (ablation) [2]

Les cas spécifiques

- Endométriome ovarien
 - Kystectomie préférée [1] mais attention au tissu ovarien [2]
- Endométriose profonde : pas de consensus
 - L'ablation complète donne de meilleurs résultats [3]
 - Mais avec plus de risques sur les uretères et le rectum [4]
- Hystérectomie et ovariectomie
 - Pas de consensus [1]

[1] Johnson NP, Hummelshoj L. Hum Reprod 2013.
[2] Hart RJ. Cochrane Database Syst Rev 2008.

[3] Vercellini P. Am J Obstet Gynecol 2006
[4] Koninckx PR. Hum Reprod 1996

**EXCISION AND ABLATION
OF ENDOMETRIOSIS**

SAMUEL BROWN, MD
BROWN FERTILITY
ORLANDO, FL

Les résultats

10-55 % de récurrence à 1 an [1]

Puis 10 % des femmes restantes/an [2]

Plus fort si < 30 ans

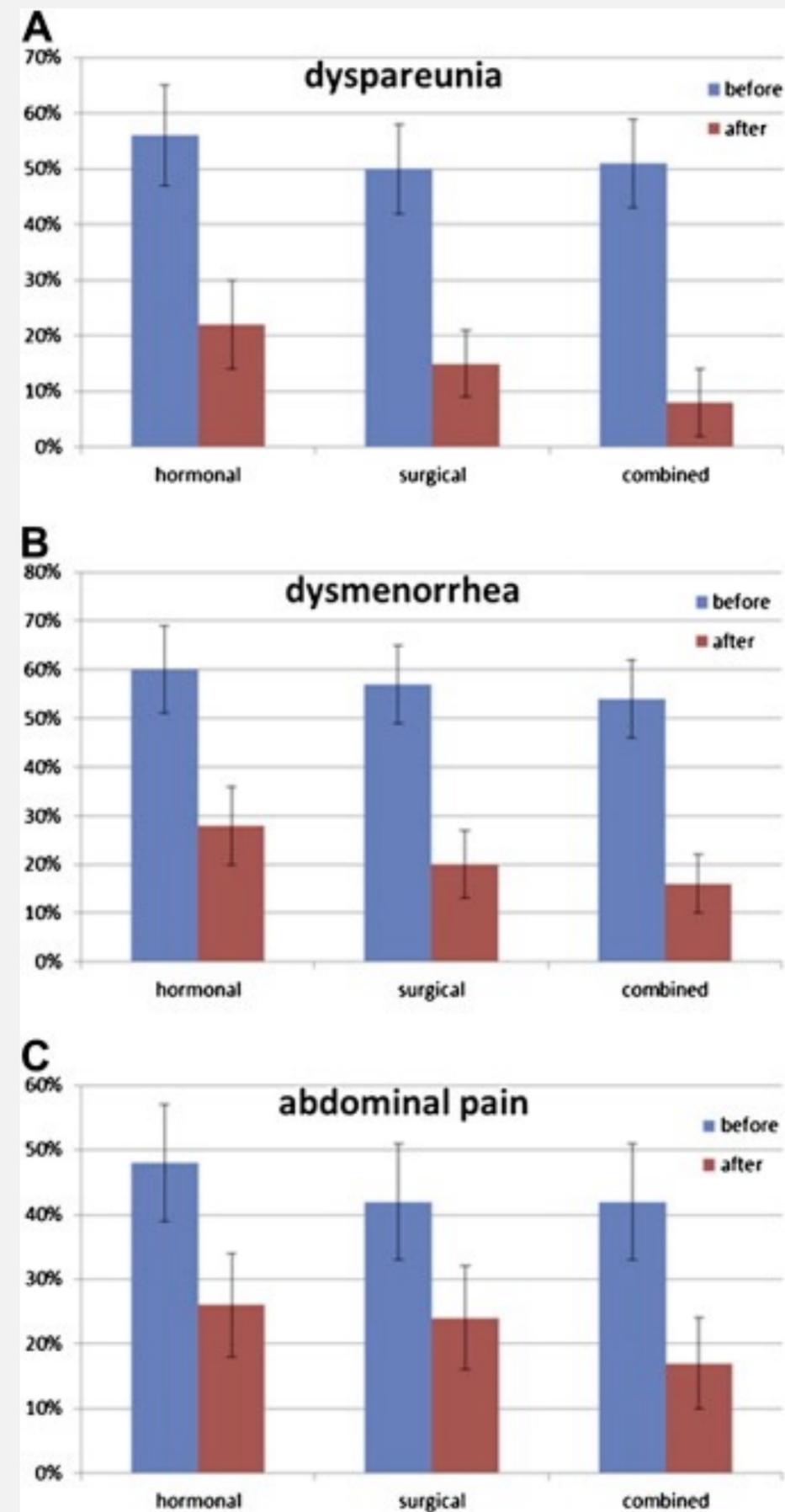
Première intervention plus efficace que les suivantes [3]

Eviter les chirurgies répétées

[1] Vercellini P. Acta Obstet Gynecol Scand 2009

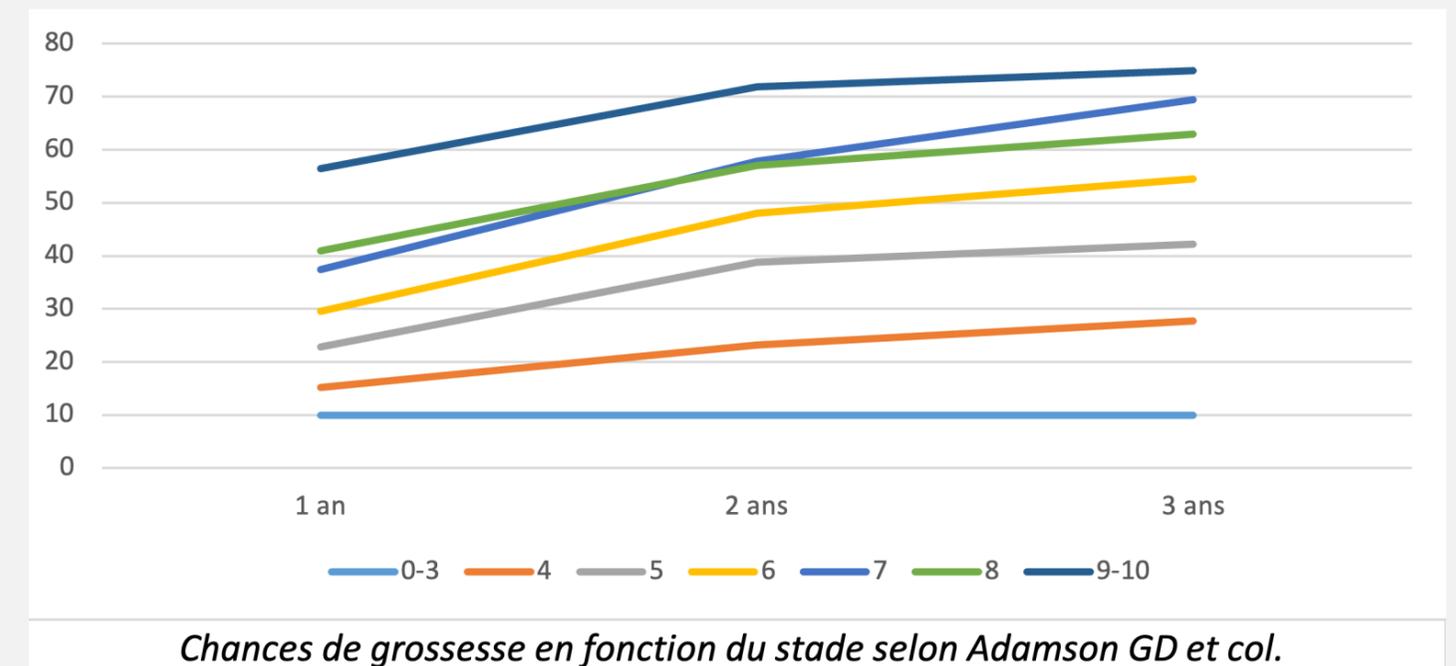
[2] Guo SW. Hum Reprod Update 2009.

[3] Abbott J. Fertil Steril 2004



Et après ?

- L'utilisation d'un oestroprogestatif en continu diminuerait la récurrence des signes cliniques (sauf dyspareunie) [1]
 - Et la récurrence des endométriome après kystectomie [2]
- EFI (Endometriosis Fertility Index) en post-opératoire
 - Calculé par le chirurgien
 - Estimation des chances spontanées de grossesse [Adamson]



Soutenir les patientes

- Intérêt des associations et des groupes de soutien [1-2]
 - Intérêt psychologique
 - Intérêt pour l'amélioration de la qualité de vie
 - Partage des expériences
- Si possible avec des médecins expérimentés et des animateurs.

[1] Kennedy S et col. Hum Reprod 2005.

[2] Bush D. World Endometriosis Soc eJournal 2009.

Endofrance

- Première association de lutte contre l'endométriose en France.
- Bénévoles + comité scientifique (médecins spécialistes « réputés »).
- Actions : évènements locaux, les conférences médicales et levées de fonds -> projets de recherches scientifiques.
- « La Gazette d'EndoFrance », un journal mensuel proposé à tous les adhérents et où les membres du comité scientifique.

Endomind

- Créée en 2014 par deux personnes souffrant d'endométriose
- Conférences, expositions photographiques, concerts caritatifs organisés par Imany, chanteuse et artiste engagée auprès de l'association depuis sa création.
- But : soutenir la recherche afin d'améliorer la prise en charge des patientes.
- Première association à avoir organisé la première action de sensibilisation en milieu scolaire.
 - Importance des informations communiquées aux jeunes filles et aux infirmières scolaires afin de réduire le délai de diagnostic.
- Co-organisatrice de l'Endomarch pour la France. Manifestation mondiale organisée chaque année dans plus de soixante pays.
- Première course à pied destinée à récolter des fonds en 2018 : ENDOrun.

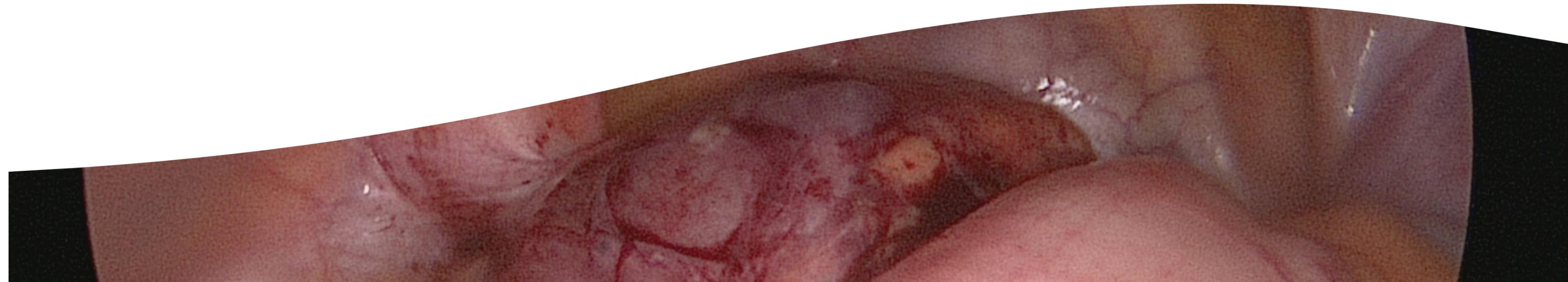
Info-endométriose

- 2015 : rencontre Chrysoula Zacharopoulou, et Julie Gayet.
- Travaux : information, éducation et mobilisation.
- 2016 : première campagne nationale d'information et de sensibilisation à l'endométriose
 - Slogan "Les règles c'est naturel, pas la douleur".
 - But : alerter le grand public et les professionnels de santé sur les risques.
- Point d'orgue : signature de conventions de partenariats avec plusieurs ministères -> lancement du premier plan d'action national sur l'endométriose en France.

Femmes Endo and Co

- Atteinte d'endométriose, fondatrice : Chloé
- Centrée soignées : femmes mal comprises voire même parfois considérées comme des « chochottes » dont la douleur ne serait « que dans la tête ».
- Accompagnement afin d'aider les femmes atteintes par cette maladie à gérer au mieux la prise en charge de l'endométriose au quotidien.
- Plusieurs ateliers en ligne (formations, coaching, rencontres avec des professionnels...), sont également mis en place pour que chaque femme puisse vivre avec cette maladie qualifiée de chronique.

Les cas spécifiques



L'adolescente

- L'essentiel des patientes datent le début des symptômes à l'adolescence [1]
- Il s'agit généralement de stade I ou 2 [2]
 - Mais tous les stades peuvent se voir [3]
- Pas de consensus pour une prise en charge spécifique [4-5] :
 - Traitement médical et chirurgical possibles mais à évaluer

La ménopause

- Patiente indolore dans 96,9 % des cas [1]
- Risque de récurrence sous THM possible mais
 - Traitement parfaitement acceptable
 - à gérer si réapparition des signes [2]
 - Par association oestrogène - Progestatif [2 - 3]

[1] Fagervold B et col. Acta Obstet Gynecol Scand 2009

[2] Moen MH et col. Maturitas 2010.

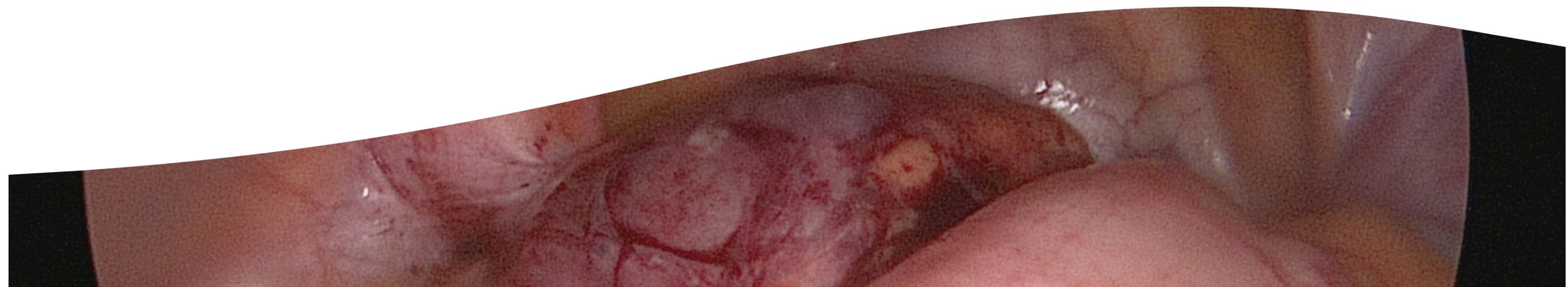
[3] Al Kadri H et col. Cochrane Database Syst Rev 2009

Fertilité et AMP

- Amélioration de la fertilité par la stimulation de l'ovulation [1]
- L'IIU est efficace pour les endométrioses stade I-II [2] si les trompes sont normales à l'HSG
- La FIV est efficace pour les endométrioses stade III-IV
 - Traitement par agoniste 3 à 6 mois avant [3]
 - Protocole de stimulation indifférent [4]
 - N'augmenterait pas le risque de récurrence [5]
- La chirurgie avant AMP n'est pas recommandée [6]

Nouveautés

2022



Antagonistes GnRH per os - Relugolix

- Relugolix per os 40 mg
 - Associé.à 1 mg d'E2 et 0,5 mg de norethisterone
- Résultats
 - Diminution des douleurs menstruelles (Spirit 1, n=638)
 - Diminution des douleurs pelviennes non menstruelles (Spirit 2, n=623)
 - Diminution de l'utilisation des opioïdes

Antagonistes per os : Linzagolix

- Essai chez le singe

Facteurs environnementaux

- Toujours pas de lien dans la littérature sauf peut-être :
 - Travail de nuit
 - Exposition solaire
 - Consommation de viande rouge
- Données de niveau de preuve insuffisant pour le moment

Zoély vs Diénogest

- 99 vs 98 femmes
- Douleurs chroniques d'allure endométriosique.
- Amélioration dans les 2 groupes à 12 mois ($p < 0,001$)
- DNG > E2/NOMAC sur la qualité de vie (SF-36) et la fonction sexuelle (FSFI)

Caruso, Salvatore, Antonio Cianci, Marco Iraci Sareri, Marco Panella, Giuseppe Caruso, et Stefano Cianci. « Randomized Study on the Effectiveness of Nomegestrol Acetate plus 17β -Estradiol Oral Contraceptive versus Dienogest Oral Pill in Women with Suspected Endometriosis-associated Chronic Pelvic Pain ». *BMC Women's Health* 22, n° 1 (10 mai 2022): 146. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01737-7>.

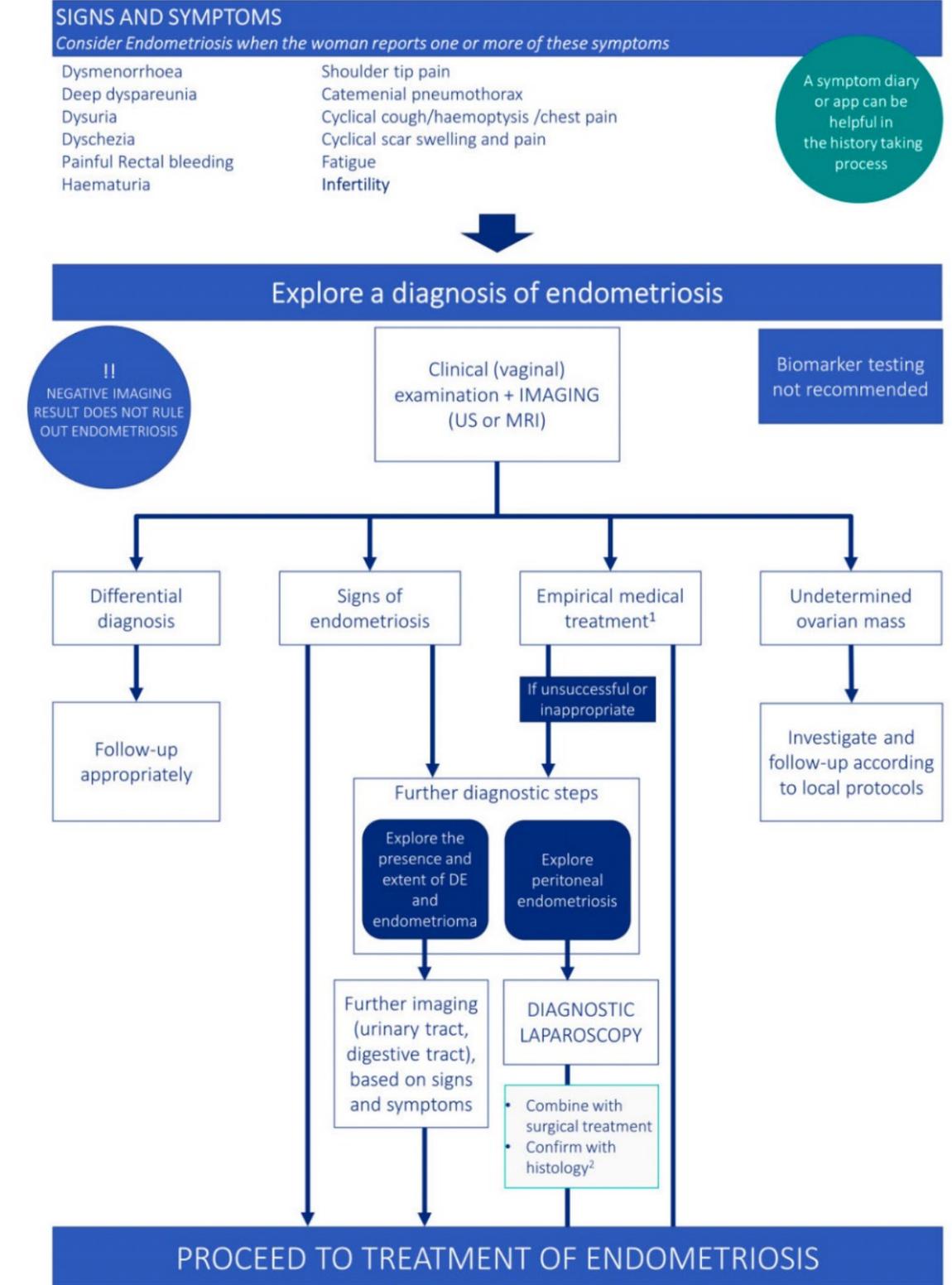
Recommandations ESHRE 2022

Pas de diagnostic par biomarqueurs

Les AINS peuvent être utilisés tout comme les autres antalgiques

Pas d'avantage démontré au diagnostic précoce.

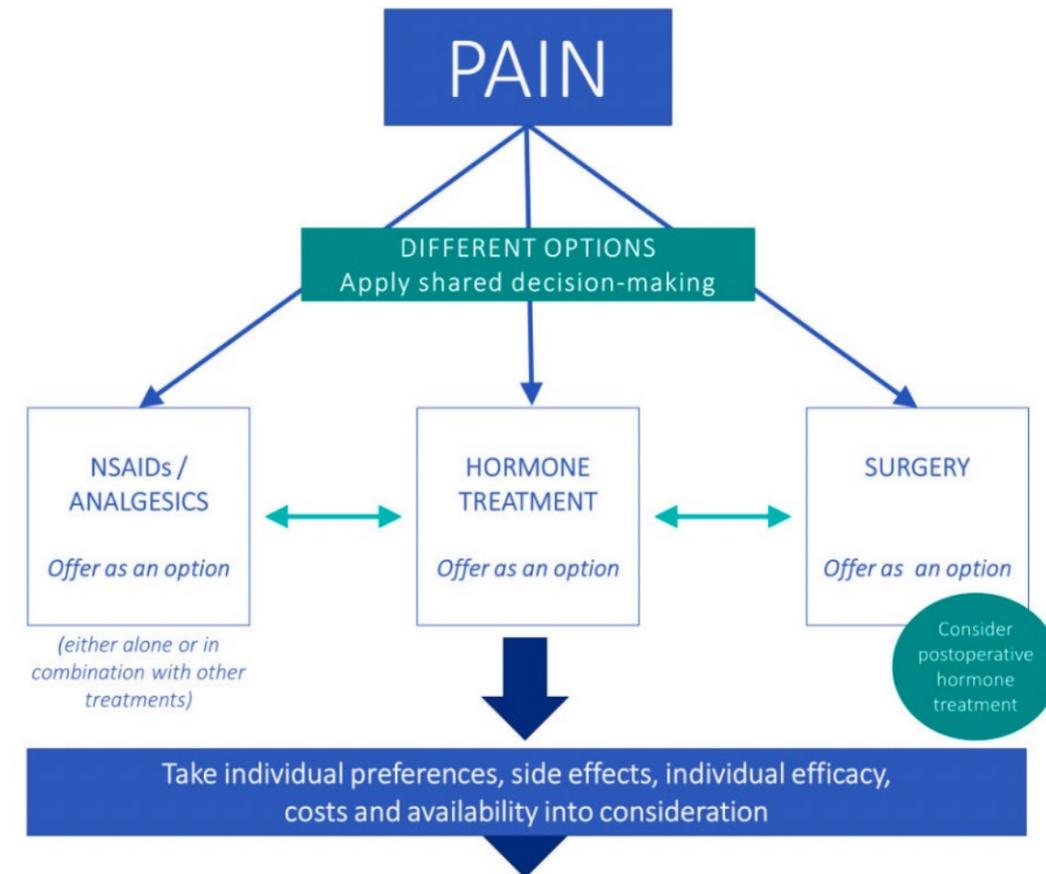
DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS



¹ EMPIRICAL TREATMENT = Combined hormonal contraceptives or Progestogens
² Be aware that negative histology does not rule out endometriosis

Recommendations ESHRE

TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS



Options hormone treatment	Considerations
Combined hormonal contraceptives	<ul style="list-style-type: none"> Oral, vaginal ring, or transdermal Continuous use can be considered
Progestogens	<ul style="list-style-type: none"> Oral medication (e.g., progesterone-only pill), levonorgestrel-releasing intrauterine system or etonogestrel-releasing subdermal implant Side effect profiles need to be considered
GnRH agonists	<ul style="list-style-type: none"> As second-line treatment, based on side-effect profile Consider combined hormone add-back therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms
GnRH antagonists	<ul style="list-style-type: none"> As second-line treatment Evidence is limited regarding dosage or duration of treatment, and the need for add-back therapy Considerable side effects, including potential impact on bone density
Aromatase inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> As second/third line treatment For pain, refractory to other medical or surgical treatment Must be combined with any of the above in reproductive-age women

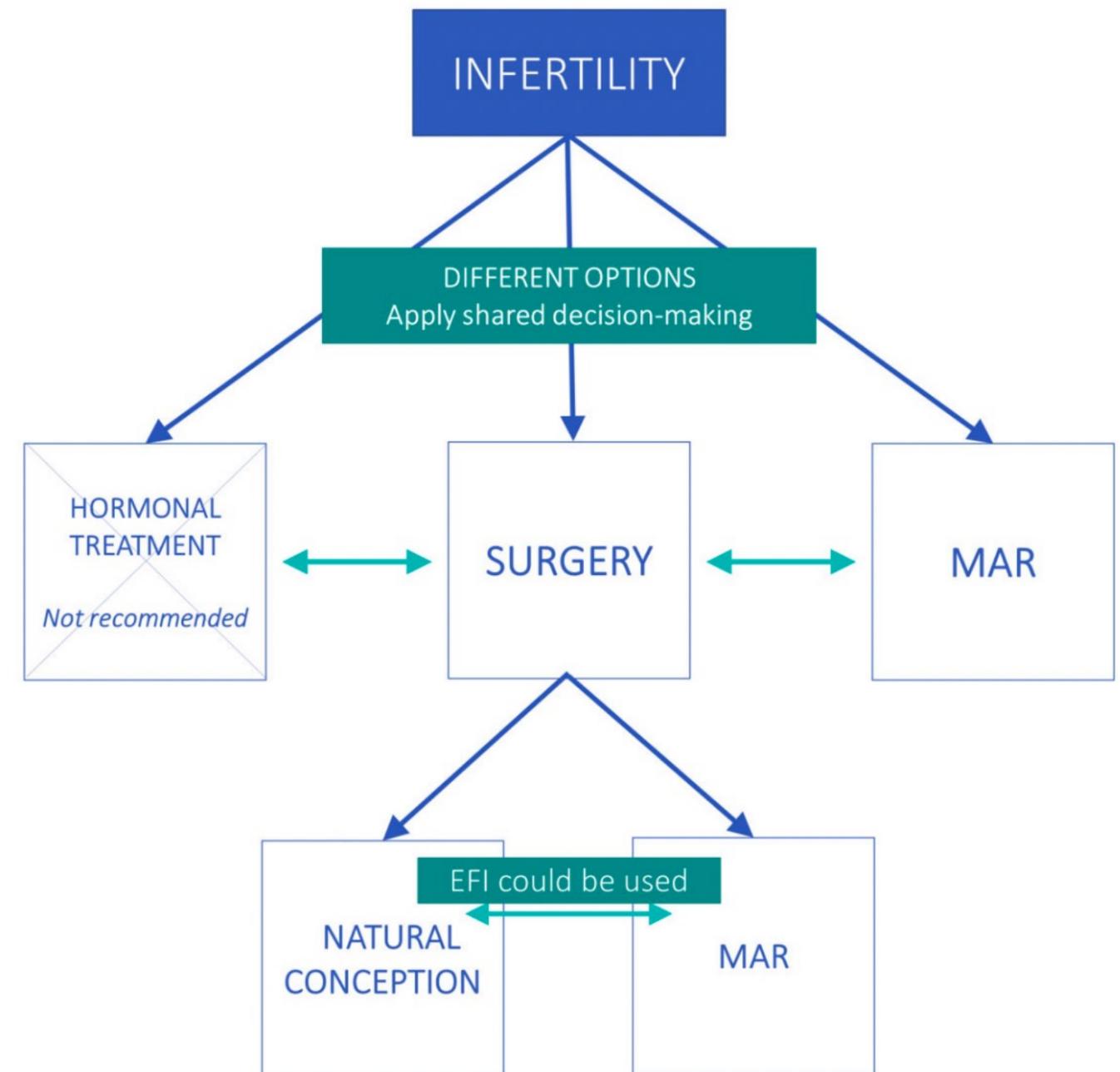


NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR PAIN?

*Discuss non-medical strategies to address quality of life and well-being.
No recommendation can be made for a specific intervention*

Infertilité

TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS



Cancer

ENDOMETRIOSIS AND CANCER

Absolute risk of developing cancer in a woman's lifetime



COLORECTAL CANCER : same risk as in women without endometriosis
CERVICAL CANCER: lower risk in women with endometriosis

OTHER CANCERS : insufficient data to make valid conclusions