



L'endométriose – Une maladie peu connue, souvent méconnue

Corinne Neukomm, Michael D. Mueller

Endometriosezentrum, Kliniken und Polikliniken für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

Quintessence

- L'endométriose est définie par la présence et la prolifération de stroma et de glandes endométriales en dehors de l'utérus.
- 10–15% des femmes en âge de procréer ont une endométriose.
- Le tableau clinique est très variable, raison pour laquelle il est important de ne pas oublier l'endométriose dans la palette des diagnostics différentiels.
- L'endométriose est composée de plusieurs entités: péritonéale, ovarienne et celle infiltrant en profondeur ou rectovaginale.
- Les mécanismes pathogénétiques supposés sont différents selon sa localisation.
- La laparoscopie est le moyen diagnostique optimal pour mettre en évidence et, le cas échéant, traiter une endométriose intra-abdominale.
- Le diagnostic et le traitement d'une endométriose, de même que la prise en charge des patientes, sont souvent complexes, et il n'est pas rare qu'une approche interdisciplinaire soit nécessaire.

Summary

Endometriosis – a little known, often unrecognised gynaecological disorder

- *Endometriosis is defined as the presence and growth of endometrial glands and stroma outside the uterus.*
- *Endometriosis occurs in 10–15% of women of child-bearing age.*
- *As clinical presentations are multifaceted, it is important to consider endometriosis in differential diagnosis.*
- *Three entities can be differentiated: peritoneal, ovarian and deeply infiltrating or rectovaginal endometriosis.*
- *Various pathogenic mechanisms are assumed to explain these manifestation patterns.*
- *Laparoscopy still represents the gold standard in the diagnosis of endometriosis. Simultaneous surgical therapy is usually possible.*
- *Clinical diagnosis, therapy and counselling of patients with endometriosis often require an interdisciplinary approach.*

Introduction

L'endométriose est définie par la présence et la prolifération de stroma et de glandes endométriales en dehors de l'utérus. L'adénomyose, soit la présence de glandes et de stroma endométrial

dans le myomètre (auparavant endométriose génitale interne) est considérée comme un continuum physiopathologique. Des foyers d'endométriose extrapelviens ont été décrits dans pratiquement tous les organes.

Nous nous limiterons à l'endométriose «classique» du petit bassin. Nous distinguerons les formes péritonéale, ovarienne et celle infiltrant en profondeur.

Nous estimons que 10–15% des femmes en âge de procréer, 25–40% des patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques et pratiquement la moitié des femmes stériles en sont atteintes [1]. L'endométriose peut être parfaitement asymptomatique ou se manifester par toutes sortes de symptômes. Ce sont souvent des douleurs telles que dysménorrhée et dyspareunie qui dominent, et dans certains cas, c'est le désir de procréer non satisfait qui en est la seule manifestation.

L'endométriose n'est souvent diagnostiquée qu'après plusieurs années de souffrance. Un diagnostic correct est cependant la condition sine qua non d'un traitement efficace.

Considérant les douleurs parfois invalidantes, la prise de médicaments et les consultations chez de nombreux spécialistes, il est clair que l'endométriose représente un grand défi pour la politique sanitaire et surtout pour l'économie publique. En 2005 par exemple, les coûts des incapacités de travail dues à l'endométriose ont totalisé 30 milliards d'euros dans les pays de l'UE.

Cet article donne un aperçu de la pathogenèse de cette maladie, de ses manifestations cliniques et des options diagnostiques et thérapeutiques actuelles.

Pathogenèse

La pathogenèse de l'endométriose reste actuellement encore une énigme. Son étiologie est probablement multifactorielle. Plusieurs théories en expliquent les différentes localisations.

L'endométriose péritonéale est généralement expliquée par l'hypothèse d'implantation postulée en 1927 par Sampson, selon laquelle une menstruation rétrograde fait que du tissu endométrial parvient dans la cavité abdominale [2]. Des études

ont pu montrer que les cellules endométriales adhèrent au péritoine après 18 heures déjà [3] et migrent dans le tissu sous-mésothélial. Ces cellules ectopiques se multiplient sous l'influence de facteurs paracrines et endocriniens.

Le fait que des foyers d'endométriose ne sont présents que chez quelques femmes, alors que physiologiquement jusqu'à 90% des jeunes femmes ont une menstruation rétrograde, est imputé à une interaction complexe entre des défenses immunitaires insuffisantes, une sécrétion d'interleukines et de facteurs de croissance, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique. Il est vrai que les filles de femmes ayant une endométriose ont un risque 5-7 fois plus élevé [4]. Des interleukines, cytokines et facteurs de croissance ont été dosés à des concentrations plus élevées dans le liquide péritonéal des patientes ayant une endométriose [5]. Plusieurs études montrent en outre une relation entre exposition à la dioxine et endométriose.

L'endométriose ovarienne avec endométriomes (kystes endométriaux) s'explique par la formation de pseudokystes, ou par une métaplasie de l'épithélium cœlomique invaginé. Une métaplasie des vestiges du canal de Müller ou une infiltration à partir du Douglas sont discutées comme étiologie pathogénétique de l'endométriose infiltrant en profondeur avec atteinte du septum rectovaginal [6, 7]. Des métastases hémotogènes et la présence de cellules pluripotentes sont rendues responsables des manifestations extragénitales [8].

Symptomatologie

Les foyers d'endométriose réagissent à l'influence cyclique des œstrogènes et de la progestérone, comme l'endomètre eutopique, par une prolifération et une sécrétion. Sous l'effet de la stimulation locale, en interaction avec des macrophages, leucocytes et autres cellules du liquide péritonéal, des substances inflammatoires sont sécrétées. Les capacités d'implantation et d'invasion du tissu endométrial sont à la base de sa dissémination avec déformation d'organes (fig. 1, 2). Le tableau clinique de l'endométriose est très variable: la plupart des patientes symptomatiques souffrent des symptômes cardinaux, dysménorrhée (95%) et dyspareunie (64%), mais nombreuses sont celles qui se plaignent de douleurs chroniques (85%), de fatigue (87%), et selon la localisation des foyers d'endométriose de dyschésie (64%) ou de dysurie (31%) [9]. Un tiers est asymptomatique, et le diagnostic est alors posé lors d'une laparoscopie faite pour l'investigation d'une stérilité.

Il faut absolument penser à une endométriose chez les patientes se plaignant de symptômes tels que dysménorrhée, dyspareunie ou douleurs chroniques et récurrentes du bas-ventre (tab. 1).

Diagnostic

Il s'écoule de 3 à 11 ans entre la manifestation des premiers symptômes et la pose du diagnostic, probablement surtout du fait de la diversité des plaintes [10]. Il faut bien savoir que les patientes attendent en moyenne 4,7 ans avant une première consultation [9]. Le fait que de nombreuses femmes s'entendent alors dire que «les douleurs menstruelles sont normales», et que l'endométriose n'entre pas, ou que très tardivement dans

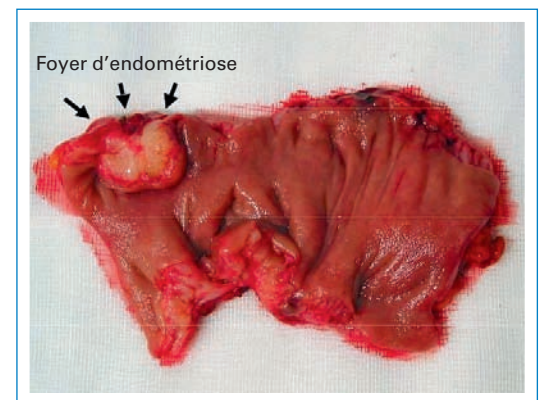


Figure 1
Foyer d'endométriose dans le rectosigmoïde (flèches).

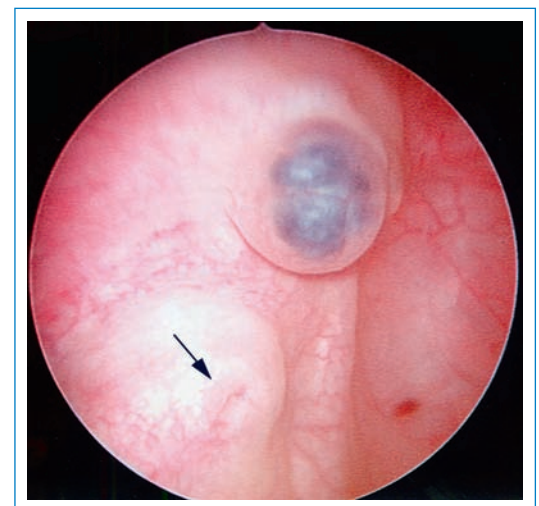



Figure 2
Foyer d'endométriose dans la vessie (flèche: ostium urétéral).

Tableau 1. Symptômes suspects d'endométriose.


Dysménorrhée
Dyspareunie
Douleurs abdominales basses chroniques-récurrentes
Stérilité
Troubles menstruels (hyperménorrhée, ménorragies)
Lombalgies
Dyschésie (douleurs à la défécation)
Dysurie (hématurie)

la palette des diagnostics différentiels, laisse songeur [11].

Examen clinique

Une bonne anamnèse et un examen gynécologique permettent au moins de suspecter une endométriose. À l'examen au spéculum, rechercher des nodules dans le cul-de-sac postérieur du vagin et sur le col (fig. 3 ). À la palpation bimanuelle, un utérus mou et douloureux évoque une adénomyose (foyers d'endométriose dans le myomètre), un processus expansif dans la loge annexielle peut être un endométriome, et des organes génitaux internes pratiquement immobilisables, ou «frozen pelvis» doivent faire penser à une endométriose étendue. Si les plaintes vont dans ce sens, il faut toujours faire une palpation rectovaginale à la recherche de foyers d'endométriose infiltrant en profondeur dans le septum rectovaginal.

Imagerie

Les foyers péritonéaux ne peuvent pas se voir à l'échographie. Celle-ci est par contre l'examen diagnostique de choix pour les endométriomes. L'image dite des «kissing ovaries» est celle d'endométriomes bilatéraux se touchant sur la ligne médiane, derrière le col. Cela témoigne le plus souvent d'une endométriose modérée à grave, véritable défi opératoire pour le chirurgien (fig. 4 ) [12]. Si une invasion du septum rectovaginal est suspectée lors d'une endométriose infiltrant en profondeur, une IRM peut donner des informations sur la profondeur et l'extension de l'infiltration. Une colonoscopie ne présente aucun avantage à cet égard. Il n'est pas rare qu'une infiltration de l'uretère provoque une urétérohydronéphrose; dans une telle situation, il faut demander en préopératoire une urographie intraveineuse.

Laparoscopie

Le standard du diagnostic d'une endométriose intra-abdominale est la laparoscopie. Elle permet de biopsier des foyers suspects d'endométriose et même d'en faire une exérèse à visée curative. Différentes couleurs indiquent le degré d'activité de l'endométriose: les foyers brunâtres à cause des dépôts d'hémosidérine, sont plus anciens, ceux qui sont blancs et cicatriciels sont inactifs, et les rouge-saumon à transparents sont actifs. Toutefois, la sensibilité de la laparoscopie pour le diagnostic histologique d'une endométriose n'est pas de 100%, sa valeur prédictive positive est d'environ 45% [13].

La laparoscopie permet également de préciser le stade de l'endométriose. Il existe pour cela plu-

sieurs systèmes de classification, mais le plus utilisé au niveau international est celui de l'American Society for Reproductive Medicine (anciennement American Fertility Society). Cette classification se base sur des points attribués selon l'importance et le type d'endométriose dans l'infertilité. La forme infiltrant en profondeur n'est prise en compte que dans les toutes récentes classifications [14]. Les symptômes cliniques ne sont intégrés dans aucune des classifications actuellement utilisées.

Traitement

La situation individuelle de chaque patiente, son âge, ses attentes de reproduction et sa symptomatologie algique imposent un concept thérapeutique individuel. Il faut déterminer, avec la patiente, ce qui est le plus important: les douleurs, l'espoir de grossesse ou les deux.

Contre les douleurs, il est possible de prescrire au début un traitement médicamenteux par analgésiques, inhibiteurs de l'ovulation ou gestagènes. Si les problèmes persistent, ou s'il y a suspicion clinique d'endométriose, d'endométriomes ou



Figure 3

Examen au spéculum: foyer d'endométriose dans le cul-de-sac postérieur du vagin.

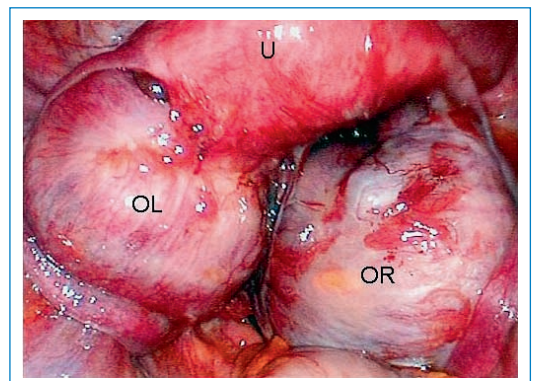


Figure 4

Cliché peropératoire de «kissing ovaries»: endométriose grave avec endométriomes des deux ovaires.

Légende: U = utérus, OL = ovaire gauche, OR = ovaire droit.


d'atteinte du septum rectovaginal, il faut généralement poser l'indication à l'intervention, comme dans la stérilité.

Traitement médicamenteux

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS agissent par inhibition de la cyclo-oxygénase et diminuent de ce fait la dysménorrhée due à l'effet des prostaglandines. La plupart de ces femmes ont déjà commencé elles-mêmes un traitement analgésique par AINS.

Inhibiteurs de l'ovulation / danazol / gestagènes / analogues de la GnRH

Aucun de ces médicaments agissant sur le cycle menstruel n'est supérieur aux autres en matière d'efficacité, mais ils sont très différents quant à leur éventail d'effets indésirables et leurs coûts (tab. 2 ). Les inhibiteurs de l'ovulation diminuent les variations hormonales cycliques et la prolifération de l'endomètre, de même que les douleurs cycliques. Le danazol, dérivé synthétique de la 17-éthinytestostérone, a été utilisé comme traitement standard dans les années 1970. Mais cette substance est actuellement obsolète en raison de ses effets androgéniques importants.

Les gestagènes agissent en atrophiant l'endomètre et diminuent ainsi l'hémorragie menstruelle. Leurs effets indésirables bien connus sont: métrorragies (40-80%), prise de poids (40-50%), acné (20%) et effets sur le métabolisme lipidique (LDL↑, HDL↓). L'administration de gestagènes dépôts ne devrait se faire que chez des femmes ne désirant pas avoir d'enfants en raison de la suppression parfois prolongée de l'axe hypophysogonadique. Un stérilet contenant du lévonorgestrel est surtout mis en place dans l'adénomyose utérine et l'endométriose infiltrant en profondeur avec atteinte du septum rectovaginal [15].

Les analogues de la GnRH provoquent initialement un «flare-up», par augmentation de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) par l'hypophyse, suite à leur liaison irréversible aux récepteurs de la GnRH. Une «down-regulation» avec des effets climatiques caractéristiques (bouffées de chaleur, insomnies, sécheresse vaginale, arthralgies et fonte osseuse, en fonction de la durée du traitement)

lui fait suite. Ces effets indésirables sont atténués par un traitement dit «add-back», avec des dérivés œstrogéniques et des progestatifs à faibles doses, sans stimulation des foyers d'endométriose (seuil 220 pmol/l).

Traitement chirurgical

La laparoscopie avec biopsies pour confirmation histologique n'est pas seulement le goldstandard diagnostique, mais aussi thérapeutique, avec le traitement chirurgical qu'elle permet. Mais sa réussite dépend fortement de l'expérience clinique et technique de l'opérateur. Les foyers d'endométriose péritonéale sont vaporisés par laser (CO₂ ou YAG) ou alors excisés, surtout les gros foyers. La bicoagulation électrique par contre ne suffit pas comme traitement, car la profondeur d'infiltration est >2 mm dans 60% des foyers, et même >5 mm dans 25%.

Les endométriomes de <4 cm doivent être excisés ou ouverts, et la paroi du kyste vaporisée. Pour ceux de 4 cm et plus, il est recommandé de procéder en deux temps avec drainage lors de la première intervention, traitement par analogues de la GnRH pendant trois mois et enfin laparoscopie second-look pour enlever la paroi du kyste [17]. Si le septum rectovaginal est atteint, le traitement ne sera efficace que s'il est possible de faire une excision radicale de tout le tissu atteint. Chez 42 (14%) des 300 dernières patientes opérées pour endométriose dans notre service, nous avons donc procédé à une résection intestinale segmentaire par laparoscopie. Dans tous ces cas, l'histologie a montré une infiltration de la paroi intestinale jusqu'à la couche musculaire. Ce n'est que l'ouverture de l'espace rétropéritonéal qui permet de connaître la véritable extension de l'endométriose. Il faut souvent également libérer les uretères sur tout leur trajet.

Options thérapeutiques alternatives

Certaines patientes profitent d'options thérapeutiques alternatives, dont acupuncture, phytothérapie, médecine ayurvédique ou diététique. Certaines femmes ont en plus besoin d'un soutien psychothérapeutique en raison des difficultés psychiques dans le couple, la sexualité et l'environnement social. Des groupes d'entraide permettent l'échange d'expériences et de stratégies dans le but de mieux maîtriser cette maladie.

Perspectives

Avec une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'endométriose, nous espérons pouvoir disposer à l'avenir de nouvelles options de traitement spécifique.

Tableau 2. Comparaison des coûts des médicaments (calculés sur 3 mois).

Inhibiteurs de l'ovulation (30 µg pilule combinée en continu)	au moins	CHF	51
Danazole (Danatrol® 200 mg par jour)	env.	CHF	125
Pilule de gestagène (Cerazette®)	env.	CHF	52
Gestagène dépôt (Depo-Provera® 150)*	env.	CHF	35
Stérilet contenant du lévonorgestrel (Mirena®)*	env.	CHF	229
Analogues de la GnRH (Zoladex®)*	env.	CHF	777

* sans coûts de mise en place ni de contrôle de position

Les inhibiteurs de l'aromatase utilisés contre le cancer du sein œstrogénodépendant sont maintenant aussi évalués dans des études sur le traitement de l'endométriose. D'autres options encore expérimentales sont les tentatives de traitement par agonistes du récepteur β des œstrogènes, antagonistes de la GnRH, inhibiteurs de l'angiogénèse, antidiabétiques et immunomodulateurs [18].

Idéalement, la prise en charge d'une patiente ayant une endométriose se fait par un gynécologue spécialisé dans ce domaine, au sein d'un team expérimenté de spécialistes en chirurgie viscérale, urologues, pathologistes et radiologues avec, si nécessaire, la possibilité d'un traitement de la stérilité, d'un soutien psychothérapeutique et de médecines alternatives.

Références

- 1 Buyalos RP, Agarwal SK. Endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(5):377-81.
- 2 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-9.
- 3 Witz CA, Cho S, Centonze VE, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. *Fertil Steril.* 2003;79(suppl1):770-8.
- 4 Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:284-99.
- 5 Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.
- 6 Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril.* 1992;58(5):924-8.
- 7 Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-96.
- 8 Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):23-32.
- 9 Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):201-18.
- 10 Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod.* 1996;11(4):878-80.
- 11 Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1296-301.
- 12 Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, et al. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;83(1):143-7.
- 13 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
- 14 Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127(5):275-81.
- 15 Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Op Obstet Gynecol.* 2005;17(4):359-65.
- 16 Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2002;99:709-19.
- 17 Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 1996;11:641-6.
- 18 Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update.* 2000;6(5):413-8.

Correspondance:
 Prof. M. Mueller
 Chefarzt Gynäkologie
 Kliniken und Polikliniken
 für Frauenheilkunde
 Inselspital
 CH-3010 Bern
michel.mueller@insel.ch