

Éditorial

L'endométriose : un nouveau paradigme !

Charles Chapron, Louis Marcellin,
Bruno Borghese, Pietro Santulli

► L'endomètre est une muqueuse qui recouvre la paroi interne de l'utérus ; également appelé matrice, c'est un tissu qui se renouvelle lors de la menstruation tout au long de la vie et qui abrite la grossesse pendant neuf mois. L'endométriose se définit comme la présence d'endomètre en dehors de l'utérus. Cette maladie, qui constitue un grave problème de santé publique par les troubles qu'elle provoque, est restée longtemps très mal connue, voire ignorée. Pour en expliquer les causes, différentes hypothèses physiopathologiques sont avancées (métaplasie cœlomique, emboles lympho-vasculaires, transformation de cellules-souches¹, etc.), faisant intervenir plusieurs mécanismes intriqués (troubles de l'immunité, endocrinologique, génétique, épigénétique, etc.). Mais il est impossible de comprendre l'endométriose sans prendre en compte la « théorie de la régurgitation » avec reflux de sang dans la cavité péritonéale lors des menstruations, suite aux contractions utérines [1]. L'endomètre des femmes endométriosiques n'est pas normal et peut, sous l'effet des stimulations hormonales et de perturbations immunitaires, s'implanter et proliférer sur les différents organes au voisinage de l'utérus. L'endométriose est une maladie hétérogène avec trois phénotypes, associés ou non : les lésions superficielles péritonéales, les kystes ovariens ou endométriomes et les lésions profondes infiltrant ligaments utéro-sacrés, vagin, intestin, vessie, uretère. Cette régurgitation est responsable d'une inflammation, qui contribue aux deux maîtres symptômes de l'endométriose que sont l'infertilité et la douleur. L'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes, tant sur le plan personnel que conjugal et professionnel, est considérable [2]. Les coûts engendrés par la prise en charge de cette maladie, dont la fréquence est évaluée à environ 10 à 15 % des femmes, sont estimés à 10 000 euros par an et par femme. Toutes ces raisons font de l'endométriose un véritable problème de santé publique [2].

Mais nous sommes désormais à un tournant dans la prise en charge de l'endométriose !

Partout dans le monde, quel que soit le système de santé, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est excessivement long, entre 6 et 10 ans. Plusieurs raisons expliquent ce retard [3] : (1) une physiopathologie mal connue ; (2) l'hétérogénéité de la maladie (trois phénotypes) ; (3) une association possible avec l'adénomyose (une pénétration des cellules endométriales dans le muscle utérin), elle-même responsable de douleurs et d'infertilité ; (4) l'existence d'endométrioses asymptomatiques, notamment l'atteinte urétérale ; (5) une présentation sémiologique des douleurs très variée : dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques, troubles digestifs et/ou urinaires à recrudescence

péri-menstruelle ; (6) le caractère non spécifique des douleurs, dont aucune n'est pathognomonique² de la maladie.

La difficulté pour le praticien est de s'assurer que la symptomatologie douloureuse est bien en rapport avec l'endométriose, et non pas avec une autre affection, soit d'ordre gynécologique, soit due à des syndromes algiques chroniques (syndrome du côlon irritable, cystite interstitielle, fibromyalgie), qui, eux-mêmes, peuvent être associés à l'endométriose. Les principaux arguments orientant vers l'origine endométriosique des symptômes sont les suivants [3] : (1) antécédents familiaux, dysménorrhée intense, nécessité de prescrire une contraception orale pour soulager les patientes à l'adolescence, absentéisme scolaire, co-morbidités associées, en particulier dysimmunitaires (lupus, polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdie, asthme, allergie, maladie de Crohn, ...), infertilité, migraines, ... ; (2) périodicité et recrudescence périmenstruelle des symptômes.

Un interrogatoire bien mené permet de sélectionner les patientes à risque d'endométriose. Celles-ci doivent alors bénéficier d'un bilan d'imagerie réalisé par des praticiens spécialisés. Les progrès effectués en radiologie gynécologique (échographie vaginale, imagerie par résonance magnétique nucléaire) permettent aujourd'hui de faire le diagnostic des kystes ovariens ou endométriomes et des lésions profondes, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une cœlioscopie. Nous passons d'un diagnostic chirurgical à un diagnostic clinico-radiologique [3]. En cas de doute, notamment pour les lésions superficielles péritonéales, difficilement visualisées par imagerie, la disparition ou la nette régression des symptômes, suite à la prescription d'un traitement hormonal bloquant la menstruation, est un argument en faveur de la maladie.

Ce changement de paradigme quant au diagnostic de l'endométriose joue également un rôle important dans le choix du traitement [3]. Plusieurs sociétés savantes internationales recommandent de prescrire un traitement hormonal pour soulager les patientes, sans avoir au préalable une confirmation histologique de l'endométriose [3]. Pouvoir prendre en charge une endométriose sans effectuer de chirurgie (sauf rares exceptions : doute sur la nature du kyste ovarien, urétéro-hydronephrose, occlusion digestive) révolutionne la stratégie thérapeutique. Il existe trois options pour traiter l'endométriose : (1) les traitements hormo-

¹ Transformation de cellules souches extra-utérines ou de cellules progénitrices en cellules endométriales.

² Signe clinique ou symptôme qui caractérise spécifiquement une maladie unique et qui permet, à lui seul, d'en établir le diagnostic certain lorsqu'il est présent.



naux, qui, en bloquant la menstruation, soulagent les patientes, mais qui, contraceptifs, sont contre-indiqués en cas de désir de grossesse ; (2) la procréation médicalement assistée (PMA), qui offre d'excellents taux de naissance, et qui peut être réalisée sans exérèse chirurgicale préalable des endométriomes [4] ou des nodules d'endométriose profonde [5] ; (3) la chirurgie, qui offre des résultats comparables en termes de grossesses à ceux de la PMA et présente l'avantage de traiter la douleur dans le même temps opératoire. Les limites de la chirurgie sont, cependant, la possibilité d'altération de la réserve ovarienne et le risque de complications potentiellement graves, notamment dans le traitement de lésions profondes, certaines interventions pouvant être particulièrement difficiles, nécessitant alors une équipe chirurgicale spécialisée et multidisciplinaire. Enfin, la prise en charge moderne de l'endométriose doit offrir à la patiente la possibilité de bénéficier des techniques de préservation de la fertilité. Ces techniques étant encore récentes, leurs indications et leurs modalités doivent être évaluées.

Le diagnostic de l'endométriose ne doit plus être synonyme de chirurgie immédiate. Le "moment clé" pour la patiente n'est plus celui du diagnostic, mais celui du moment où elle souhaitera être enceinte [3]. Pour les patientes algiques, sans désir de procréation immédiat, le traitement de première intention, après « *un diagnostic non chirurgical* », doit être la prescription d'antalgiques associés aux traitements hormonaux qui seront arrêtés lorsque la patiente souhaitera débuter une grossesse. Si celle-ci n'est pas enceinte spontanément dans un délai raisonnable (qui dépend de l'âge et de ses antécédents), deux options s'offrent à elle : soit une chirurgie première, soit une PMA d'emblée, sans intervention. Le choix dépend de nombreux paramètres. Le premier à prendre en considération est celui de la qualité de la réserve ovarienne qui, si elle est diminuée, n'est pas en faveur d'une opération. Le second, essentiel à notre sens, est celui des priorités, des choix et des intentions de la patiente, ainsi que de ses préférences vis-à-vis des différentes options (chirurgie ou PMA). Les autres paramètres, outre l'âge de la patiente, sont liés à la maladie : la durée de l'infertilité, l'existence d'autres facteurs d'infertilité, des antécédents de chirurgie pour endométriose, l'intensité de la douleur, le phénotype de la maladie (endométriome uni ou bilatéral, infiltration digestive), l'association à une adénomyose.

L'endométriose est une maladie chronique, inflammatoire, et auto-immune, ce qui explique toutes les comorbidités associées. L'endomètre, tissu qui se renouvelle tout au long de la vie lors de la menstruation, est pathologique chez les femmes endométriosiques. Si l'exérèse chirurgicale des lésions endométriosiques peut soulager la patiente et augmenter ses chances de grossesse, elle ne permet pas de restaurer un endomètre normal [3]. Une prise en charge moderne doit se faire au long cours, durant toute « la vie endométriosique », depuis l'adolescence jusqu'à la ménopause. L'approche doit être multidisciplinaire, tant pour le diagnostic et le traitement que pour le suivi, en tenant compte des désirs, des aspirations et des priorités des patientes. En soulageant la patiente, le traitement hormonal permet de planifier le meilleur moment pour l'opérer. Cette stratégie moderne permet d'éviter un diagnostic chirurgical et de nombreuses chirurgies itératives et/ou inutiles.

Le diagnostic et le traitement de l'endométriose sont en pleine révolution. De chirurgical, le diagnostic devient clinico-radiologique et la chirurgie

n'est plus considérée comme le traitement systématique de première intention. La prise en charge moderne de cette maladie complexe nécessite la création de centres d'expertise, où toutes les possibilités diagnostiques et thérapeutiques seront offertes aux patientes, avec une approche multidisciplinaire. Les pouvoirs publics sont conscients de cette situation. En mars 2021, le ministère des Solidarités et de la Santé a créé une commission chargée d'élaborer une stratégie nationale contre l'endométriose (<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/olivier-veran-lance-les-travaux-de-la-strategie-nationale-contre-l-endometriose>). ♦

Endometriosis: A new paradigm!

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to premenstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927 ; 14 : 422-69.
2. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, et al. Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review. *Int J Gen Med* 2021 ; 14 : 9-25.
3. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* 2019 ; 15 : 666-82.
4. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 1194-7.
5. Maignien C, Santulli P, Marcellin L, et al. Infertility in women with bowel endometriosis: first-line assisted reproductive technology results in satisfactory cumulative live-birth rates. *Fertil Steril* 2021 ; 115 : 692-701.


Charles Chapron^{1-3,*}
Louis Marcellin¹⁻³
Bruno Borghese^{1,2,4}
Pietro Santulli¹⁻³

¹Université de Paris, Faculté de santé
Faculté de médecine Paris Centre, Paris, France

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Hôpital universitaire Paris Centre (HUPC)
Centre hospitalier universitaire (CHU) Cochin
Service de gynécologie obstétrique II
et médecine de la reproduction (Professeur Chapron)
Paris, France

³Département Développement, reproduction et cancer
Institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France

⁴Personalized medicine, pharmacogenomics, therapeutic optimization
Centre de recherche des Cordeliers, Inserm UMR-S1138, Paris, France

*Professeur Charles Chapron
Service de gynécologie obstétrique II et Médecine de la reproduction
CHU Cochin, Bâtiment Port-Royal
123 boulevard Port-Royal, 75014 Paris, France
charles.chapron@aphp.fr

TIRÉS À PART

C. Chapron