



Endométriose stade I et II : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques

D'après la communication de M. Nisolle
et la contribution de P. Nervo

Service de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, Belgique.

RÉSUMÉ

Une endométriose de stade I ou II correspond à un score allant respectivement de 1 à 5 et de 6 à 15 dans la classification révisée de l'*American Fertility Society* (r-AFS). Il s'agit, en général, d'endométriose peu invalidante. L'ensemble des travaux concernant l'histogénèse de l'endométriose à son premier stade est en faveur de la théorie de la transplantation du sang menstruel. Toutefois, la physiopathologie exacte de l'infertilité associée à l'endométriose minimale et modérée reste inconnue.

Il faut traiter les lésions observées lors de la coéloscopie quand il existe une infertilité associée, d'autant que le traitement chirurgical est très simple pour ces stades I et II.

La technique chirurgicale à employer reste discutée. Nous disposons de la technique de vaporisation au laser CO₂ permettant de détruire très rapidement ces lésions. Le SurgiTouch (Lumenis) permet une destruction très superficielle, préservant les tissus sains adjacents. D'autres équipes sont en faveur de l'excision aux ciseaux monopolaires de l'ensemble des lésions d'endométriose péritonéale.

Si on considère que le traitement chirurgical n'a pas été complet ou qu'il existe une inflammation importante du péritoine pelvien, on peut éventuellement proposer un traitement médical par agonistes du Gn-RH pendant 3 mois.

SUMMARY: Pathophysiology, symptomatology and therapeutic management of stage I and II endometriosis.

Stage I and II endometriosis is defined by a r-AFS score respectively ranging from 1 to 5 and from 6 to 15. This mild, superficial endometriosis is a very common pathology occurring in infertile women. Nevertheless, these women with stage I/II endometriosis have usually few pelvic pain. This review summarizes the recent literature concerning new data on the pathogenesis of peritoneal endometriosis and its clinical management.

Retrograde menstruation, peritoneal adhesion of shed endometrial tissue, and outgrowth of endometrial cells, glands and stroma, are essential elements in the pathogenesis of endometriosis according to Sampson's classic implantation theory. Nevertheless, exact pathophysiology of endometriosis remains unknown.

Superficial endometriotic lesions observed by laparoscopy have to be treated. Surgical procedure is not difficult for stage I and II of endometriosis. Surgical procedure remains controversial. Carbon dioxide (CO₂) Laser can be used for laparoscopic destruction of endometriosis. Newer procedures, such as SurgiTouch (Lumenis), are more effective in vaporization and decrease the risk thermal damage of contiguous structures. The monopolar scissors can also be used in order to excise the peritoneal endometriotic lesions.

Medical treatment may be useful if surgical treatment is not complete or if the pelvic cavity is hypervascularized. In these cases, Gonadotropin-Releasing Hormone agonists (Gn-RHa) are the most common and effective treatment.

■ INTRODUCTION

La classification utilisée pour l'endométriose est celle de l'*American Fertility Society* révisée (r-AFS), définie en 1985. Les implants d'endométriose au niveau du péritoine ou de l'ovaire sont classés en fonction de leur taille et de leur profondeur. Les adhérences sont prises en compte en fonction de leur densité.

Le stade I correspond à un score de allant de 1 à 5 et le stade II à un score allant de 6 à 15. Il s'agit, en général, d'endométriose peu invalidante.

Le principal reproche que l'on peut faire à cette classification est l'absence de prise en compte du caractère évolutif de la pathologie. En effet, il est actuellement admis que les lésions rouges représentent le premier stade de l'endométriose péritonéale.

Ensuite, la lésion devient progressivement rétro-péritonéale et prend un aspect noirâtre. Progressivement, la lésion devient moins active et prend l'aspect d'une cicatrice blanchâtre péritonéale.

■ HISTOGENÈSE DE L'ENDOMÉTRIOSE

La théorie la plus largement acceptée pour expliquer la genèse de l'endométriose est celle de la transplantation : implantation d'endomètre ectopique après reflux du sang menstruel.

Cette théorie a été proposée pour la première fois en 1927 par Sampson.

Quand on fait un examen anatomopathologique des lésions rouges observées à la cœlioscopie, on observe que les lésions d'endométriose sont comme déposées à la surface du péritoine.

Les premières études s'intéressant à cette théorie de l'implantation ont montré de franches similitudes entre les lésions rouges d'endométriose et l'endomètre normal [1].

Chez la souris, deux expériences de transplantation de sang menstruel soit après mise en culture, soit sans mise en culture ont permis d'observer que l'implantation s'effectuait très facilement et très rapidement. En effet, 24 heures après transplantation d'endomètre menstruel, on reconnaît des lésions d'endométriose [2] [3].

Ces expériences avaient montré que les cellules glandulaires et les cellules stromales ont 2 rôles différents. Les cellules stromales semblent être responsables du processus d'adhésion au mésothélium, alors que les cellules glandulaires semblent être impliquées dans la croissance de la lésion.

En 2002, Beliard a montré que le "succès" de l'implantation de l'endomètre dépendait de l'association des 2 types cellulaires (stromales et glandulaires) [4].

Dans une étude *in vitro*, des biopsies d'endomètre humain ont été mises en culture sur des anneaux de téflon soutenant du péritoine de souris [5]. Les cellules endométriales et stromales ont été déposées sur ce mésothélium et 24 h après (temps nécessaire à l'adhérence cellulaire), Beliard a pu mesurer leur degré d'adhérence. Certaines cytokines (IL-1b, IL-6, TNF α , TGF β 1) ont été capables de modifier l'adhésion des cellules au niveau de ce mésothélium.

■ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFERTILITÉ LIÉE À UNE ENDOMÉTRIOSE DE STADE I OU II

Comment peut-on expliquer que de toutes petites lésions d'endométriose superficielle puissent causer

une infertilité. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette infertilité, faisant intervenir soit des troubles de l'ovulation, soit des troubles de la captation ovocytaire, soit une altération du processus d'implantation, soit une altération de la vitalité ou de la fonctionnalité des spermatozoïdes dans la cavité péritonéale.

Il s'agit probablement d'un ensemble de modifications du milieu péritonéal, associé à un état inflammatoire perturbant à la fois l'ovulation, la captation tubaire et la viabilité des spermatozoïdes.

Le TNF α semble jouer un rôle important dans la genèse de l'endométriose. Des études *in vitro* ont montré qu'il favorisait la prolifération et l'adhérence des cellules stromales. Il favoriserait aussi l'angiogenèse par l'intermédiaire de l'IL-8 observée au niveau des lésions rouges. Le TNF α diminuerait la mobilité des spermatozoïdes et perturberait l'interaction entre la zone pellucide ovocytaire et le spermatozoïde. On a également observé une toxicité embryonnaire du TNF α chez la souris.

Enfin, on a observé une qualité ovocytaire diminuée en cas de concentration élevée en TNF α dans le liquide folliculaire.

■ CONDUITE À TENIR DEVANT LA DÉCOUVERTE LAPAROSCOPIQUE D'UNE ENDOMÉTRIOSE I OU II

On peut classer les lésions d'endométriose selon leur aspect macroscopique. On distingue alors 3 types de lésions : des lésions rouges, des lésions noires (lésion connue de longue date) et des lésions blanches.

Il existe une hypothèse d'évolutivité entre ces 3 types d'aspects lésionnels.

Après reflux du sang menstruel et implantation, les lésions rouges vont progressivement pénétrer sous le péritoine et prendre un aspect différent, noirâtre, pour évoluer ensuite vers un aspect blanchâtre cicatriciel ("guérison spontanée" de l'endométriose).

Cette hypothèse d'évolutivité a été récemment confirmée par l'équipe de M. Canis à Clermont-Ferrand [6-8]. En utilisant certains marqueurs spécifiques du cycle cellulaire, ils ont montré qu'il existait une différence entre les lésions rouges et les lésions noires confirmant ainsi que les lésions rouges étaient les plus précoces.

Si cette théorie de l'évolution spontanée vers la cicatrification est confirmée, on peut se demander quelle peut être la place d'un traitement pour ces lésions peu importantes.

■ PLACE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Il existe beaucoup d'études rapportant divers types de prise en charge de ces endométrioses.

Dans une étude prospective, Harrison et Barry-Kinsella comparent l'action de l'acétate de médroxy-progestérone et d'un placebo chez les patientes infertiles porteuses d'une endométriose [9]. Dans cet essai thérapeutique, une laparoscopie exploratrice était réalisée avant et après traitement ou placebo. Ils comparaient l'évolution des stades et des scores entre les 2 laparoscopies. Ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre les 2 groupes.

Ces auteurs concluent que l'endométriose est un phénomène spontanément régressif et qu'il n'y a pas d'indication pour un traitement médical de l'endométriose dans le cadre d'une infertilité.

Toutefois, les résultats de cette étude sont à prendre avec beaucoup de réserve.

En effet, le diagnostic laparoscopique n'a pas été confirmé par un diagnostic histologique, ceci afin d'éviter un effet potentiellement thérapeutique durant la cœlioscopie diagnostique. Or, on sait que la valeur prédictive positive de la cœlioscopie pour le diagnostic d'endométriose stade I-II est seulement de 45 à 67 % selon les publications [10, 11].

De plus, dans cet essai thérapeutique, il y a disparition de l'endométriose dans 42 % des cas dans le groupe placebo par rapport à 28 % dans le groupe traité. Or, la disparition de l'endométriose n'a pas été observée dans des études précédentes, même après 3 à 6 mois de traitement hormonal [12, 13].

■ PLACE DE LA CHIRURGIE

L'étude de la *Cochrane Database* rapporte 2 études randomisées comparant l'effet du traitement chirurgical sur l'infertilité associée à une endométriose de stade I-II [14].

La première est celle de Marcoux en 1997. Il retrouvait un effet bénéfique de la chirurgie sur l'infertilité [15]. Le taux de grossesse à 36 semaines était significativement plus important chez les patientes traitées par rapport aux patientes non traitées (30 % versus 17 %).

Une autre étude en 1999, celle du groupe italien retrouvait quant à elle une absence d'effet bénéfique de la chirurgie sur l'infertilité.

La conclusion de la *Cochrane Database* recommande la réalisation d'un traitement des lésions observées lors de la cœlioscopie quand il existe une

infertilité associée, étant donné que l'on observe une augmentation significative des taux de grossesse cumulés et de naissance d'enfants vivants.

La technique chirurgicale à employer reste discutée.

La technique de vaporisation au laser CO₂ des lésions péritonéales ou ovariennes superficielles permet de détruire très rapidement les lésions. Pour permettre une destruction très superficielle on peut utiliser le SurgiTouch (Lumenis) ; cette dernière technique présente l'avantage de pouvoir traiter des lésions en regard du trajet des uretères, par exemple, sans prendre de risque pour ces derniers.

D'autres équipes favorisent l'excision des lésions péritonéales grâce à l'aide des ciseaux monopolaires. Cette technique a par ailleurs l'avantage de pouvoir étudier toutes les lésions d'un point de vue histologique, contrairement à l'utilisation du laser CO₂.

Si on pense que le traitement chirurgical n'a pas été complet, on peut éventuellement proposer un traitement médical en postopératoire pendant 3 mois.

Les lésions ovariennes endométriosiques dans les stades I et II sont en général de petites lésions souvent situées à la face postérieure de l'ovaire. Ainsi, il faut toujours faire basculer l'ovaire à 180° pour rechercher ces lésions minimes, même si le pelvis semble normal par ailleurs. Le traitement de ces petites lésions se fait de la même manière que celui des lésions péritonéales : il suffit de les vaporiser en surface ainsi que les adhérences avoisinantes.

■ CONCLUSION

L'ensemble des travaux concernant l'histogénèse de l'endométriose à son premier stade est en faveur de la théorie de la transplantation du sang menstruel.

La physiopathologie exacte de l'infertilité associée à l'endométriose minime et modérée reste inconnue à l'heure actuelle.

Pour le traitement, on peut conseiller de réaliser soit une destruction, soit l'exérèse des lésions observées lors de la cœlioscopie quand il existe une infertilité associée, d'autant que le traitement chirurgical ne présente aucune difficulté pour les stades I et II.

Il n'y a pas d'argument en faveur de l'abstention thérapeutique pour ces lésions d'endométriose de stade I ou II quand elles sont associées à une infertilité.

■ RÉFÉRENCES

1. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585-96.
2. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Early-stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril* 2000; 74: 306-12.
3. Nisolle M, Casanas-Roux F, Marbaix E, Jadoul P, Donnez J. Transplantation of cultured explants of human endometrium into nude mice. *Hum Reprod* 2000; 15: 572-7.
4. Beliard A, Noel A, Goffin F, Frankenne F, Foidart JM. Role of endocrine status and cell type in adhesion of human endometrial cells to the peritoneum in nude mice. *Fertil Steril* 2002; 78: 973-8.
5. Beliard A, Noel A, Goffin F, Frankenne F, Foidart JM. Adhesion of endometrial cells labeled with 111 Indium-tropolonate to peritoneum: a novel *in vitro* model to study endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 724-9.
6. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 712-6.
7. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Canis M, Sasano H, Okamura K. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1198-205.
8. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 956-60.
9. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 24-30.
10. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1407-11; discussion 1411-3.
11. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1078-85.
12. Wiegerinck MA, van Dop PA, Brosens IA. The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised *American Fertility Society* classification. *Fertil Steril* 1993; 60: 461-4.
13. Donnez J, Nisolle M. CO₂ laser laparoscopic surgery. Adhesiolysis, salpingostomy, laser uterine nerve ablation and tubal pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 525-43.
14. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001398.
15. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.