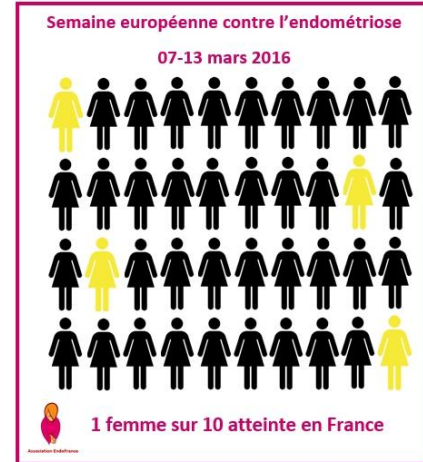


PRISE EN CHARGE GLOBALE AU DIAGNOSTIC MÉDICAL DE L'ENDOMÉTRIOSE

Dr Giulia GOUY
Hôpital de la Croix Rousse
Service du Pr DUBERNARD

INTRODUCTION

EPIDÉMIOLOGIE



- La fréquence de l'endométriose est **difficile à estimer** car la maladie n'est pas toujours symptomatique et met parfois longtemps à être diagnostiquée.
- L'endométriose touche près de **10 % des femmes** et des filles en âge de procréer à l'échelle mondiale, soit 190 millions de personnes (OMS).
- **2 millions de femmes françaises** sont atteintes d'endométriose.
- La grande majorité des cas (68,3 %) sont observés chez des femmes âgées de 25 à 49 ans, contre moins de 4 % chez les femmes de moins de 25 ans et 27,8 % chez celles de 50 ans et plus.

UN PEU D'HISTOIRE...



- Première description de lésions physiques : Daniel SCHRÖN (1690)
« **ulcérations** » péritonéales prédominant sur la vessie, le tube digestif, les ligaments larges et la face externe de l'utérus.
- Description anatomopathologique au microscope : Karel ROKITANSKI (1860)
« **cellules endométriales** situées à l'**extérieur** de l'utérus »

DÉFINITION ACTUELLE

L'endométriose se caractérise par la présence **anormale** de fragments semblables à de la muqueuse utérine (**endomètre**) **en dehors de l'utérus**. Cette anomalie provoque des lésions sur les tissus atteints, pouvant entraîner **douleurs et infertilité**. Les symptômes tendent à s'atténuer ou disparaître après la ménopause. (Inserm)

Endométriose « maladie » = lésions histologiques + douleurs et/ou infertilité



AE	Il est recommandé de prendre en charge l'endométriose lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe (Accord d'experts).
AE	Un dépistage de l'endométriose n'est pas recommandé dans la population générale (Accord d'experts).
C	En l'absence de symptômes, il n'est pas recommandé de proposer un dépistage systématique dans des populations à risque augmenté, que ce soit sur des facteurs génétiques (endométriose chez une apparentée), ou sur des facteurs de risque menstruels (volume menstruel augmenté, cycles courts, premières règles précoces) (Grade C).

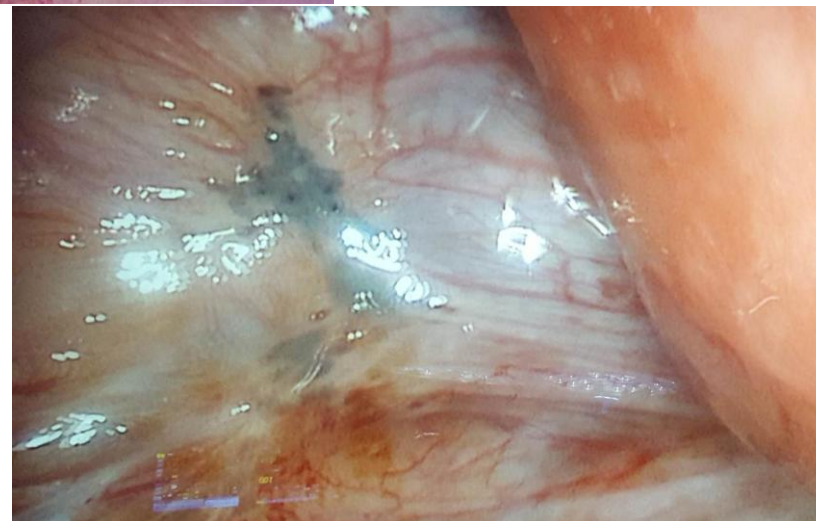
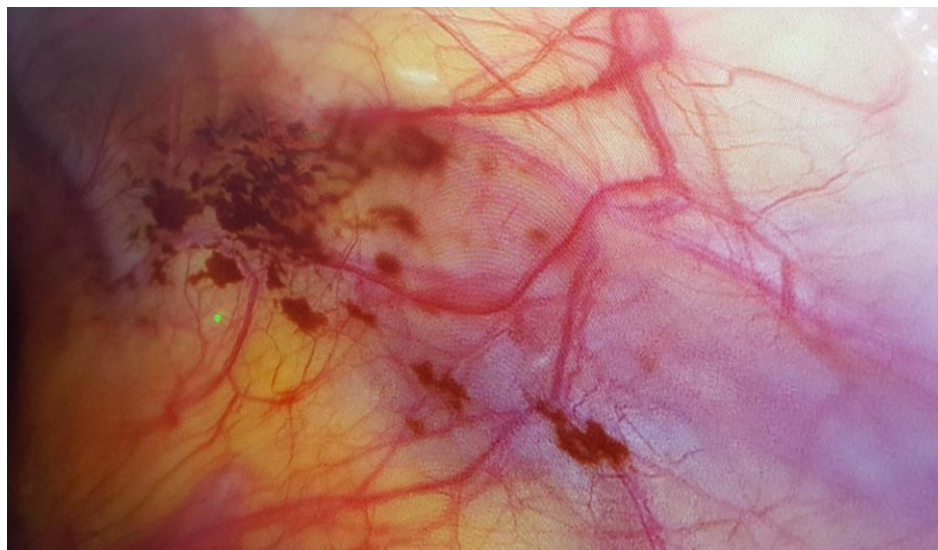
DÉFINITIONS

PLUSIEURS FORMES ANATOMIQUES

- Endométriose **superficielle** (péritonéale)
- Endométriose **profonde** sous péritonéale (> 5mm sous le péritoine)
- Atteinte **viscérale** (digestive et urinaire)
- **Endométriome** = kyste endométriosique (kyste à contenu de liquide chocolat)
- **Adénomyose** (endomètre au sein du myomètre)
 - Association fréquente : origine commune probable



ENDOMÉTRIOSE SUPERFICIELLE



ENDOMÉTRIOSE PROFONDE

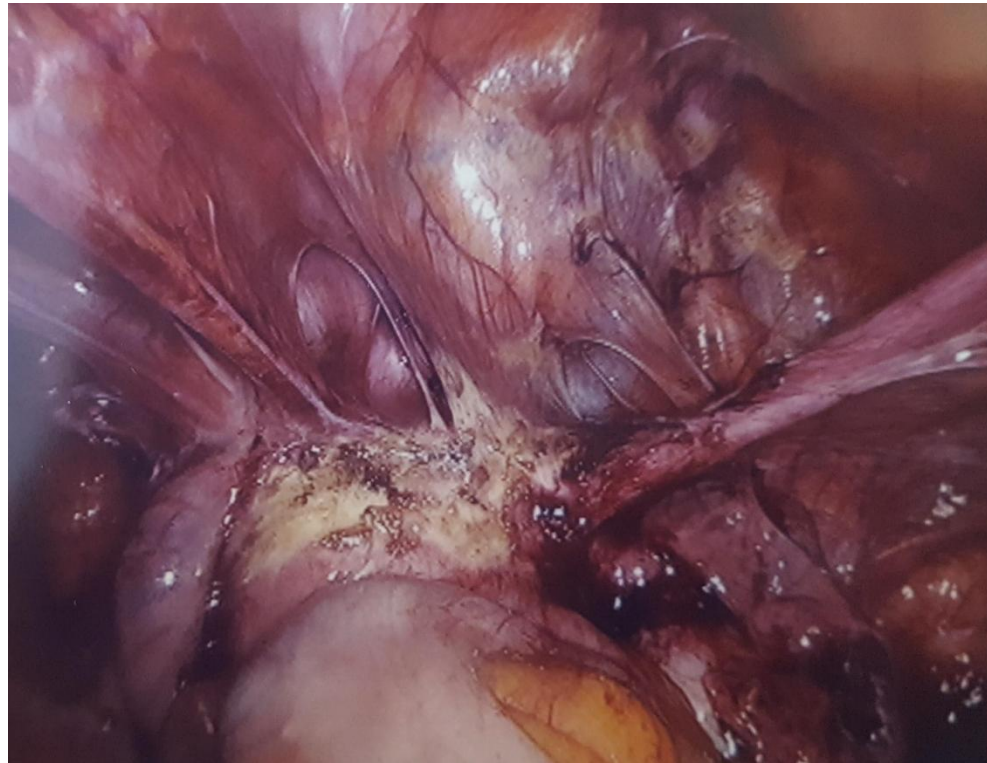
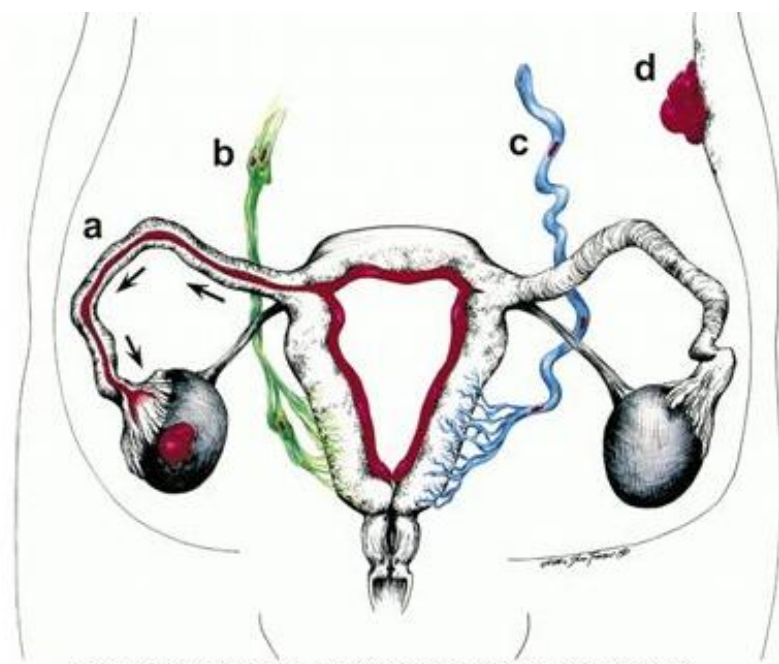


Photo du Dr Sophie Warembourg

LES PRINCIPALES THÉORIES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Théorie de la métaplasie mullérienne
- Théorie des emboles lymphatiques et vasculaires
- Théorie embryonnaire avec cellules souches endométriales
- **Théorie de la régurgitation menstruelle +++**



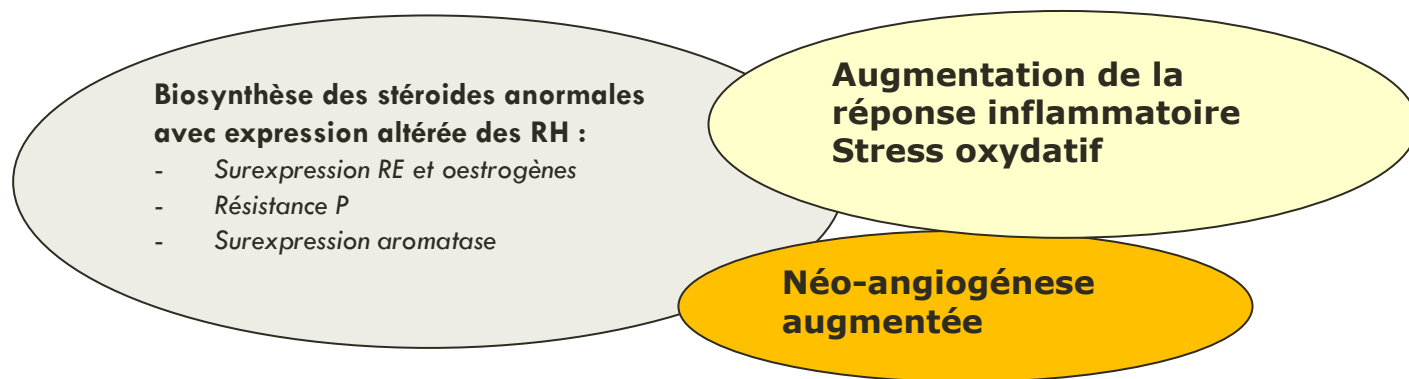
Woodward P J et al. Radiographics 2001;21:193-216

FACTEURS FAVORISANTS CONNUS:

- **Augmentation du reflux menstruel :**
 - obstruction à l'écoulement vaginal,
 - ménorragies ,
 - PR < 11 ans,
 - cycles < 27j,
 - durée > 8 jours
- **Facteurs génétiques:** caractère souvent familial, mais gène non identifié;
 - RR x 5,2 chez les apparentés de premier degré
 - *Stefansson H; Human Reprod. 2002*
- **Association à des traits phénotypes :** IMC faible, petit poids naissance, sensibilité soleil, naevus multiples et taches de rousseurs
 - *Vigano P, Human reprod 2013*
 - Probablement multigénique et rôle très important de l'épigénétique
 - *RPC 2017*

FACTEURS FAVORISANTS CONNUS :

- **Rôle de l'inflammation et des hormones stéroïdiennes** sur l'implantation et la croissance de l'endométriose:



*RPC 2017, Han SJ. Hum Reprod Update 2014, Zeitoun KM. Fertil Steril 2014,
Jabbour HN Endocr Rev 2006, Gori M, Fertil Steril 2016*

- **Facteurs immunologiques:**
 - Incapacité des mécanismes immunitaires à détruire les tissus ectopiques.
- **Autres?**
 - Rôle des perturbateurs endocriniens : pas de preuve directe de leur responsabilité

Smarr Fertil Steril 2016

SIGNES CLINIQUES

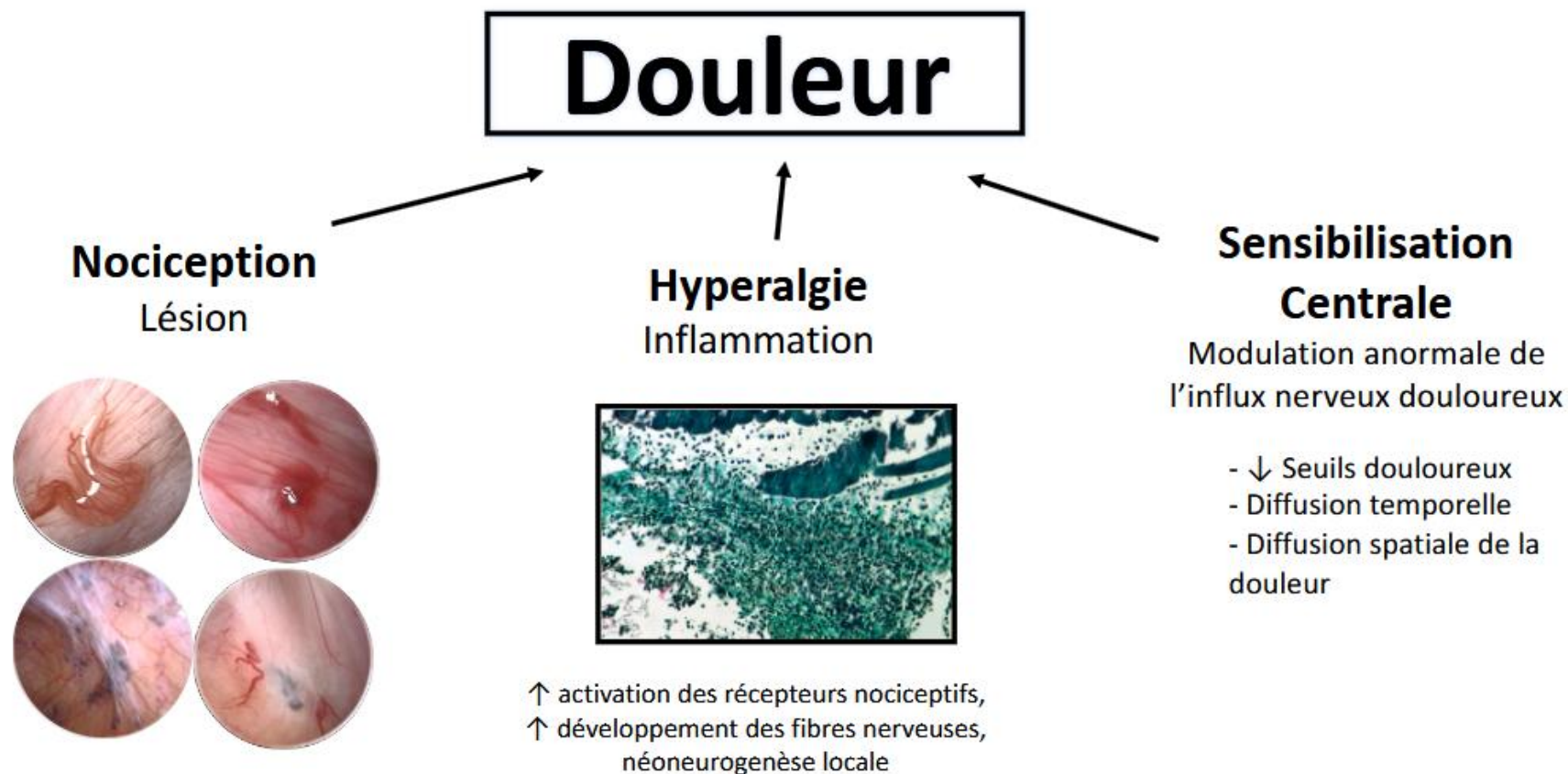
LIEN ENTRE PHYSIOPATHOLOGIE ET SIGNES CLINIQUES

DOULEUR

- Souvent cyclique et chronique
- **STIMULUS** de la lésion (→ douleurs défécation/dyspareunies)
Fauconnier A. Himan reprod 2005
- **DOULEUR FONCTIONNELLE**
→ dysménorrhées par hyperproduction de PG par les lésions endometriose → hypertonie myomètre et ischémie secondaire
Howard J. Minim Invasive Gynecol 2009
- **PAR HYPERALGIE** = altération de la nociception par atteinte inflammatoire ou des nefs périphériques
Morotti Human Reprod 2004
- **PAR SENSIBILISATION CENTRALE** : hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs medullaires → douleurs chroniques
 - *Berkley P, science 2005*
- **HYPERSENSIBILISATION PELVIENNE** urinaire/digestive/vulvaire/sexuelles/... augmente avec l'ancienneté des lésions

**Discordance anatomo-
clinique!**

ENDOMÉTRIOSE ET DOULEUR



PHYSIOPATHOLOGIE DES DYSMENORRHEES

Hyperactivité utérine : tonus de base supérieur, contractions plus fortes, plus fréquentes et mal coordonnées (irrégulières) :

- Hypoxie utérine «angor d'utérus»
- Action directe des prostaglandines (phénomène inflammatoire): PGE2, PGF2
- Action « de bord » intestinale (spasmes) et vasculaire (HTA)
- Hypersensibilité à la douleur

SENSIBILISATION PELVIENNE

Existe t-il un contexte de sensibilisation pelvienne ?



- **Douleurs pelvi-périnéales chroniques**
(> 3mois, souvent plusieurs années)
- **Douleurs diffuses**
(tableaux complexes, déroutants)
- **Rebelles aux propositions thérapeutiques**
(épuisement des ressources thérapeutiques)
- **Disproportionnées-Discordance anatomo-clinique**
(l'absence de lésion ou la lésion observée ne permet pas d'expliquer les douleurs)

« de l'allumette à l'incendie »



Terrain vulnérable ?



SENSIBILISATION PELVIENNE



Abaisssement des **seuils**
de **sensibilité**



Diffusion de la douleur
dans **l'espace**



Diffusion de la douleur
dans **le temps**



Terrain favorable

	Sphère urinaire basse	Sphère digestive basse	Sphère génito-sexuelle	Sphère cutanéomuqueuse	Sphère musculaire
Abaissement de seuils	1. Douleurs influencées par le remplissage vésical et/ou la miction	2. Douleurs influencées par la distension et/ou la vidange rectale (matières, gaz)	3. Douleurs influencées par l'activité sexuelle	4. Allodynie pelvi-périnéale (impossibilité d'utiliser des tampons, intolérance au port des sous-vêtements serrés)	5. Présence de points gâchettes pelviens (piriforme, obturateurs internes, élévateurs de l'anus)
Diffusion temporelle	6. Douleurs post-mictionnelles	7. Douleurs post-défécation	8. Douleurs persistantes après l'activité sexuelle		
Variabilité des symptômes	9. Variabilité de l'intensité douloureuse (évolution par périodes, évolution en dents de scie) et/ou de la topographie douloureuse				
Syndromes associés	10. Migraine et/ou céphalées de tension et/ou fibromyalgie et/ou syndrome de fatigue chronique et/ou syndrome de stress post-traumatique et/ou syndrome des jambes sans repos et/ou SADAM et/ ou intolérances multiples aux produits chimiques				

Score de Convergences PP > 5/10

AUTRES EXPRESSIONS PELVIENNES D'UNE SENSIBILISATION CENTRALE

Le Syndrome de l'Intestin Irritable

- Douleurs par micro-inflammation – trouble de la motricité – hypersensibilité viscérale
- Douleurs abdominale récurrente survenant en moyenne au moins un jour par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins deux des critères suivants :
 - associée à la défécation
 - Associée à une modification de la fréquence des selles
 - Associée à une modification de la consistance des selle
- Éliminer organicité +++ : cancer colorectal, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, cause organique de constipation terminale, cause médicamenteuse (ADO ++, neuroleptiques...)

Syndrome douloureux vésical et vessie hyperactive

LIEN ENTRE PHYSIOPATHOLOGIE ET SIGNES CLINIQUES

INFERTILITE

- **FACTEUR PELVIEN:** lié à l'inflammation, perturbant la fécondation, ainsi qu'aux adhérences éventuelles
 - *De Ziegler D. Lancet 2010*
- **FACTEUR OVARIEN:** lié à la qualité et/ou la quantité ovocytaire
- **FACTEUR UTERIN :** lié à des anomalies moléculaires altérant la réceptivité endométriale et défaut d'implantation
 - *Lessey Semin Reprod Med 2013*



SIGNES CLINIQUES DE L'ENDOMÉTRIOSE

Douleur dans 70% des cas

- Dysménorrhée *intenses*, EVA $\geq 8/10$, résistantes aux antalgiques palier 1, absentéisme
- Dyspareunies profondes positionnelles
- Douleur pelvienne
- Scapulalgies, douleurs diaphragmatiques, douleur appendiculaire, ombilicale, sciatalgies, cruralgies,...

Symptômes digestifs à recrudescence cataméniale :

- Douleur à la défécation +++
- Alternance diarrhées-constipation
- Crampes rectales, Faux besoins, dyschésie
- Rectorragies exceptionnellement

SYMPTOMES EVOQUANT
UNE ENDOMETRIOSE

Symptômes urinaires à recrudescence cataméniale

- Dysurie, douleurs mictionnelles, brûlures, pollakiurie, urgenturies
- hématurie
- Atteintes urétérales : douleurs lombaires, épisodes de coliques néphrétiques

RECHERCHE ENDOMETRIOSE
PROFONDE SI SYMPTOMES
EVOQUEURS

Infertilité primaire ou secondaire

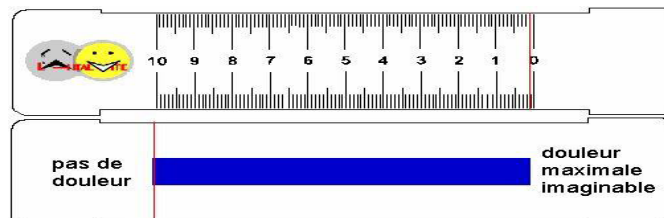
Méno-métrorragies (adénomyose)

EVALUER LE RETENTISSEMENT



A

Dans le cadre de l'évaluation de l'intensité de la douleur ou de l'évaluation de l'efficacité antalgique d'un traitement, il est recommandé d'utiliser une échelle pour mesurer l'intensité de la douleur (Grade A).



C

Dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose symptomatique, il est recommandé d'évaluer la qualité de vie (Grade C).

Questionnaires dédiés :

- *Endometriosis Health Profile* EHP-30, EHP-5 (version courte).
- SF-36

BILAN CLINIQUE ET PARACLINIQUE

EXAMEN CLINIQUE

Palpation abdominale :

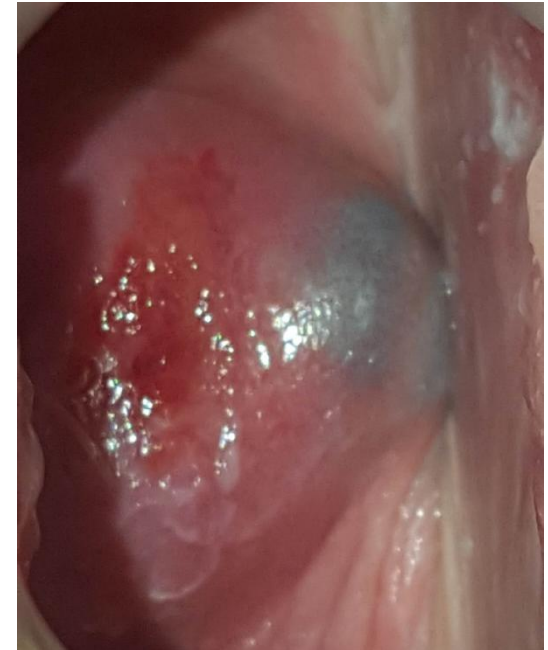
- Recherche douleur provoquée
- Nodule ombilical
- Nodule sur anciennes cicatrices
- Percussion des fosses lombaires

Spéculum :

Lésions bleutées vaginales ou cervicales

Touché Vaginal :

- Nodule LUS, torus, vagin, culs de sac
- Douleur à la mise en tension US
- Utérus rétroversé, annexes fixées



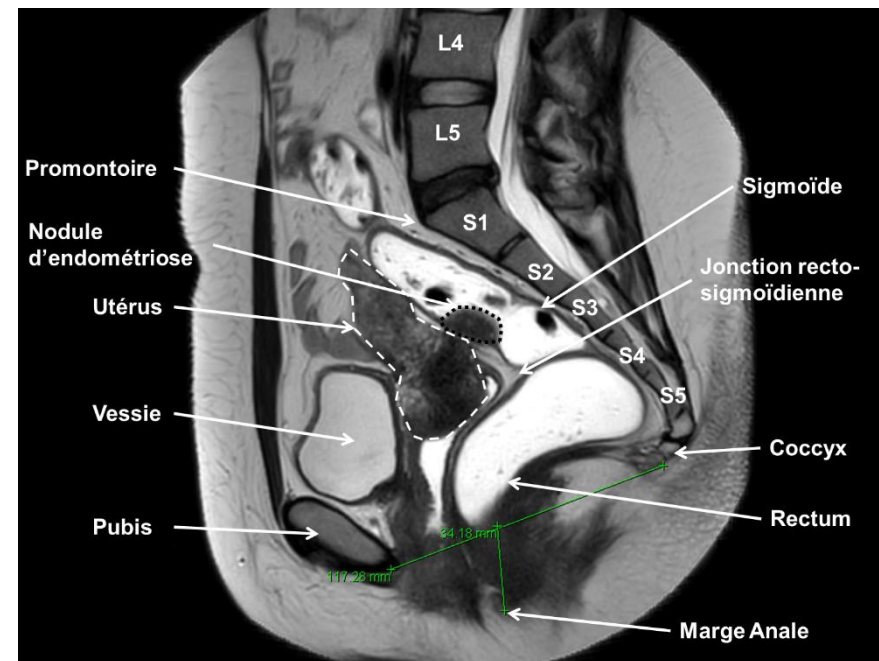
IMAGERIE

Echographie pelvienne de première intention :

- Recherche des autres étiologies de douleurs (polype, kyste ovaire, fibrome...)
- Diagnostique efficacement les endométriomes
- N'élimine pas le diagnostic

L'IRM pelvienne :

- Plus sensible et moins spécifique que l'échographie endovaginale pour le diagnostic de l'atteinte des ligaments utérosacrés, du vagin, et de la cloison rectovaginale.
- Permet la détection de localisations spécifiques, comme l'atteinte des paramètres ou bien des localisations digestives extra-pelviennes.



AU TOTAL : À L'ISSUE DE L'ÉVALUATION INITIALE

Patiente

Plainte pour symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhée, dyspareunies, douleurs pelviennes non-menstruelles)

Soins premiers

médecin généraliste,
gynécologue, sage-femme

→ Évaluer la douleur (intensité et retentissement)

→ Rechercher des symptômes évocateurs de l'endométriose :
dysménorrhée intense (> 7, absentéisme fréquent,
résistance aux antalgiques de niveau 1), infertilité

→ Rechercher des symptômes localisateurs de l'endométriose
profonde : dyspareunies profondes, douleurs à
la défécation cycliques, signes urinaires cycliques

→ Examen clinique et pelvien (si possible)

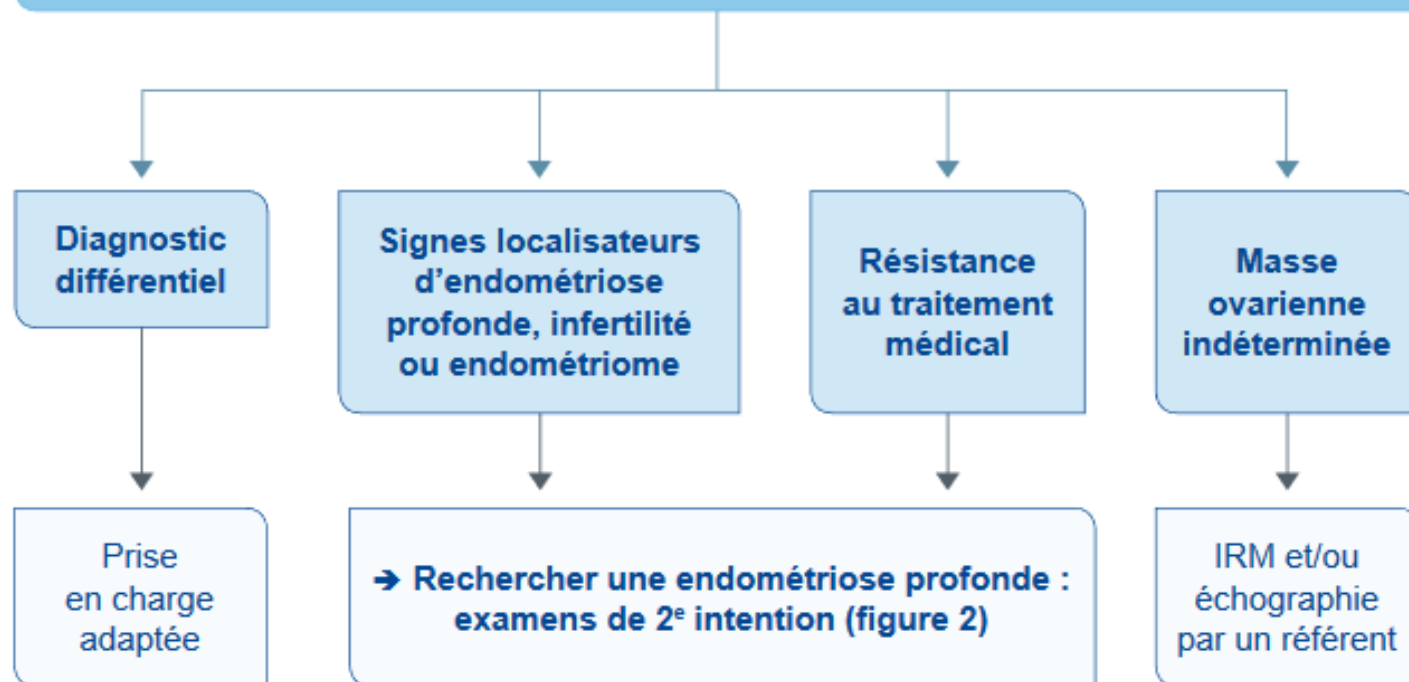
→ Échographie pelvienne de première ligne (figure 1)

AU TOTAL: EN PREMIÈRE INTENTION

Pas de dosage biologique

Soins premiers
médecin généraliste,
gynécologue, sage-femme

Examen clinique (pelvien si possible) et échographie pelvienne



LE TEST SALIVAIRE



- Ziwig Endotest® est un dispositif médical de diagnostic in vitro réservé exclusivement aux professionnels de santé pour le diagnostic de l'endométriose à partir d'un échantillon de salive.
- Ziwig Endotest® est un outil de diagnostic innovant, non invasif, basé sur l'analyse des microARN salivaires par Séquençage à Haut Débit (NGS) et Intelligence Artificielle.
- Sensibilité >97%, Spécificité >93%
- Les indications au test:
 - Bilan d'imagerie normal
 - Persistance de symptômes évocateurs malgré un traitement médical bien conduit

TRAITEMENTS

TRAITEMENT MÉDICAL : ANTALGIQUES

Endométriose : mais douleurs souvent résistantes aux Pallier 1

Utilisation de tramadol, opioïdes :

- Pas de données suffisantes pour les recommander

Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

- Efficaces dans la dysménorrhée
- Pas de données récentes dans l'endométriose
- Effets secondaires digestifs et enjeu rénal
- Attention à la surconsommation et au surdosage par vente libre

B

La prescription d'AINS au long cours n'est pas recommandée en raison des effets secondaires importants gastriques et rénaux (Grade B).

Nécessité d'une évaluation et prise en charge multidisciplinaire en cas de douleurs chroniques invalidantes (psychologue, algologues sexologue, gynécologues, assistante sociale,...) → CENTRE D'ALGOLOGIE

CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES SELON LEUR MÉCANISME D'ACTION (IASP 2010)

- **Antalgiques anti-nocicéptifs :**
 - Non opioïdes: paracetamol, AINS
 - opioïdes faibles: poudre d'opium, codeïne en association avec du paracetamol
 - Opioïdes: morphine, oxycodone, fentanyl...
- **Antalgiques mixtes** à la fois antinociceptifs et modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs :
 - Tramadol : action opioïde et inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)
- **Antalgiques antidépresseurs :**
 - Tricycliques : Amitriptyline, clomipramine
 - IRSNA: duloxétine
 - IRS: venlafaxine...
- **Antalgiques anti-hyperalgésiques :**
 - Antagoniste anti-NMDA : ketamine
 - Néfopam : recapture de la dopamine, sérotonine et noradrénaline
 - Anti-épileptiques : gabapentine, prégabaline contre les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, carbamazépine et trégrétol dans la névralgie du trijumeau

INTÉRÊT DES CONTRACEPTIFS

La contraception hormonale permet souvent de **réduire voire supprimer les règles**, ce qui peut :

- Soulager ou éliminer les douleurs.
- Diminuer le flux menstruel (donc la tension utérine).
- Supprimer l'ovulation, et donc les douleurs ovulatoires associées.

Objectif :

Mettre l'utérus au repos et bloquer le cycle naturel, responsable des contractions et de la libération de prostaglandines (molécules qui causent la douleur).

TRAITEMENT MÉDICAL : HORMONAL

B

Les traitements hormonaux recommandés en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse, sont la contraception par œstroprogestatifs et le SIU au LNG à 52 mg (Grade B).

1ere intention :

- Contraception orale par **œstroprogestatifs**
 - 2^{ème} génération en première intention (risque thrombotique).
 - Prescription en continu pour réduire la fréquence des règles ou si dysménorrhée persistante
- SIU au LNG

COP réduit :

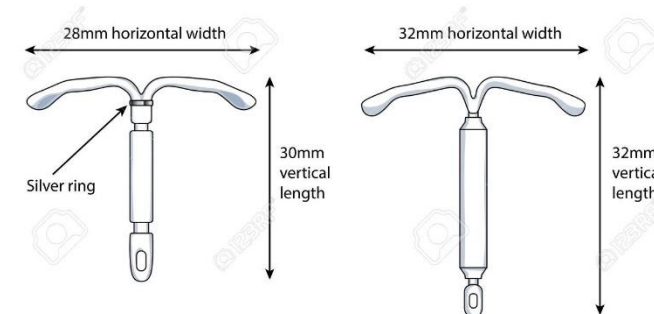
- La dysménorrhée (baisse de l'EVA de 3 à 9 points sur 10),
- Les dyspareunies
- Les douleurs pelviennes chroniques.

C

Les traitements hormonaux recommandés en deuxième intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les GnRHa en association à une add-back thérapie et le dienogest (Grade C).

B

En l'absence de souhait de grossesse, il est recommandé de prescrire un traitement hormonal postopératoire afin de réduire le risque de récurrence douloureuse de l'endométriose et d'améliorer la qualité de vie des patientes (Grade B).



TRAITEMENT MÉDICAL : HORMONAL

- La prise de CPA, NMG ou ACM est **associée à une augmentation du risque de méningiome**.
- Ce risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge (> 35 ans +++)
 - prise < 1 an => risque très faible
 - Au delà => risque x 20 à partir de 5 ans de traitement par CPA à 50mg/j
x 12 à partir de 5 ans de traitement par NMG
x 7 à partir de 3,5 ans de traitement par ACM

Bénéfice/Risque **FAVORABLE**

- Hémorragies fonctionnelles
- Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire
- **ENDOMÉTRIOSE**
- Mastopathies sévères

Bénéfice/Risque **DEFAVORABLE**

- Ménopause (THS)
- Irrégularité du cycle
- Syndrome prémenstruel
- Mastodynies non sévères
- Contraception (sans FdR CV associé)

TRAITEMENT MÉDICAL: LES ANALOGUES DE LA GnRH

Agonistes de la GnRH :

- Triptorelin (ex. Décapeptyl[®], Diphereline[®])
- Leuproréline (ex. Enantone[®], Eligard[®])
- Uniquement en seconde intention et avec add-back si possible (surtout pour usage > 6 mois)

Antagonistes de la GnRH :

- Rélugolix + estradiol + acétate de noréthistérone (RYEQO[®])
- En seconde intention médicale
- Prescription première par gynécologue médical ou obstétricien.
- AMM pour endométriose (remboursé) et fibromes (non remboursé)

TRAITEMENT MÉDICAL: LES ANALOGUES DE LA GNRH

Points pratiques :

- Les agonistes de la GnRH réduisent la douleur en induisant une hypo-œstrogénie après un effet initial transitoire (« flare-up »)
- L'« add-back therapy » (œstrogènes percutanés + progestérone) est recommandée pour limiter la perte osseuse si traitement prolongé.
- Les antagonistes oraux permettent une suppression immédiate sans effet « flare-up ».
- Le positionnement thérapeutique en France reste dominé par les progestatifs en 1^{re} intention, suivis éventuellement des GnRH agonistes ou de RYEQO® en seconde intention

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Indications discutées en RCP spécialisée

- Exérèse complète des lésions (superficielles, profondes, endométriomes)
- Indications principales :
 - Echec du traitement médical
 - Complications (occlusion, hydronéphrose)
 - Infertilité
- Points clés :
 - Bénéfice symptomatique variable à long terme (surtout lors de la première chirurgie)
 - Risque de récurrence
 - impact sur réserve ovarienne (endométriomes)
- Doit-être associée à un traitement hormonal post-opératoire

AUTRES ALTERNATIVES

Acupuncture

Ostéopathie

Yoga

Techniques de relaxation



AE

Les données sont insuffisantes pour recommander des régimes alimentaires ou des suppléments vitaminiques en cas d'endométriose douloureuse (Accord d'experts)

CONCLUSION

CONCLUSION

- Traitement des femmes **symptomatiques** uniquement.
- A évoquer devant des dysménorrhées intenses, **résistantes aux traitements symptomatiques habituels** (AINS, paracetamol)
- Bilan de recommandé si endométriose confirmée ou suspectée :
 - **Echographie** et/ou **IRM** par Médecins référents
- Traitement médical de première intention :
 - **Contraception** Oestro-Progestative (+/- en continu) ou DIU LNG
 - Objectif : **aménorrhée**



MESSAGES CLÉS

- Pas de traitement curatif définitif
- Le progestatif est souvent le meilleur compromis efficacité/tolérance
- Chirurgie $\neq$ solution systématique
- Approche multidisciplinaire indispensable dans les formes complexes



MERCI !