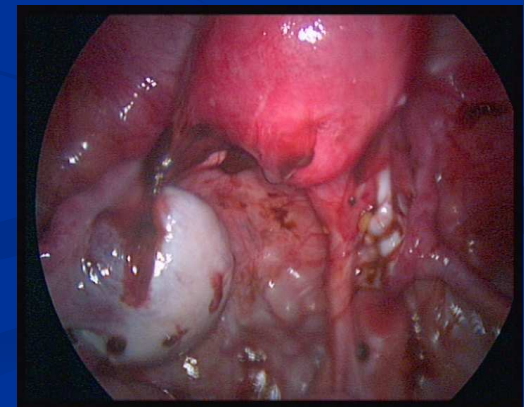


# Endométriose pelvienne: peut-on améliorer les résultats de la chirurgie par le traitement médical ?



M. Piketty  
Hôpital Armand Trousseau

Aefco, 2ème rencontre  
Versailles, 4-5-6 juin 2009



# Problématique

- Chirurgie de l'endométriose techniquement difficile
  - Infiltration profonde
  - Adhérences
  - Contexte inflammatoire
- Que peut apporter le traitement médical ?

# Problématique

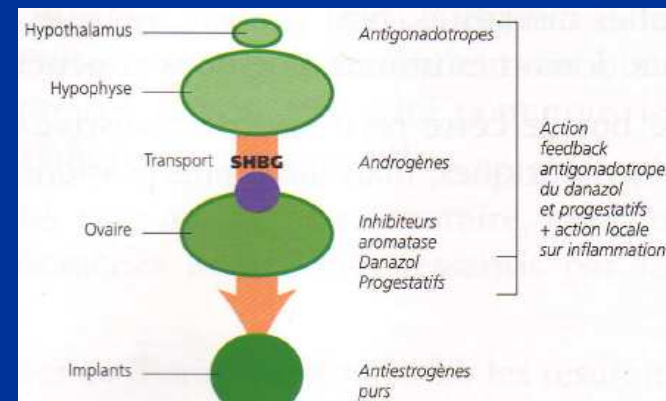
- Chirurgie de l'endométriose techniquement difficile

- Infiltration profonde →

Traitements suspensifs ?

- Adhérences

- Contexte inflammatoire



Sites des actions thérapeutiques basées sur l'oestrogénodépendance  
*Audebert, Takeda Tome 3*

- Que peut apporter le traitement médical ?

# Problématique

- Chirurgie de l'endométriose techniquement difficile
  - Infiltration profonde
  - Adhérences → 

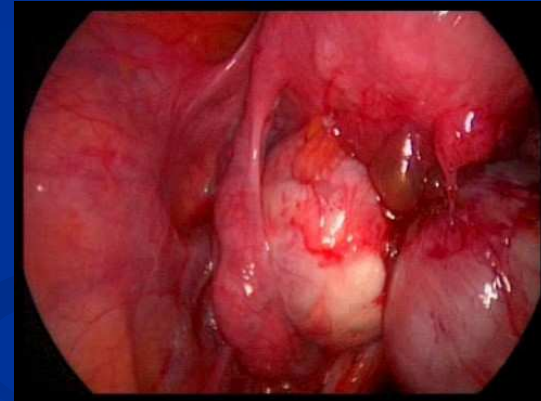
Traitements suspensifs et anti-inflammatoires ? Barrières anti-adhérentielles ?
--
  - Contexte inflammatoire
- Que peut apporter le traitement médical ?

# Problématique

- Chirurgie de l'endométriose techniquement difficile

- Infiltration profonde

- Adhérences



- Contexte inflammatoire →

Traitements anti-inflammatoires ?

- Que peut apporter le traitement médical ?

# Traitement médical pré-opératoire

- Avantages:
  - Régression de l'inflammation / saignements
  - Diminution de l'étendue des lésions
  - Réduction de taille des endométriomes / réaction fibreuse
  
- Inconvénients:
  - Difficulté diagnostique / deux interventions
  - Quantification: Score AFSr ? Score de FOATI ?
  - Subjectivité
  
- Récidives:
  - Insuffisance de traitement ?
  - Evolution naturelle ?

# Traitement médical pré-opératoire

- Riva H.L. (*Obstet Gynecol* 1962)
  - Traitement œstro-progestatif
  - Régression des lésions (culdoscopie)
  
- Dmowski W.P. (*Obstet Gynecol*, 1975)
  - Danazol après cœlioscopie premier look (photos)
  - Régression des lésions dans  $> 2/3$  cas
  - Endométriomes et adhérences inchangés

# Traitement médical pré-opératoire

- The Nafarelin Europ Endom Trial Group (*Fertil Steril* 1992)
  - 263 patientes
  - Danazol versus analogues de la GnRH après 1er look
  - Régression significative des lésions dans les deux groupes: score AFS moyen 16,4 → 8,8
- Shaw R.W. (*Fertil Steril* 1992)
  - Etude multicentrique randomisée 307 patientes
  - Danazol versus analogues de la GnRH après 1er look
  - Régression significative des lésions dans les deux groupes

# Traitement médical pré-opératoire

- Donnez J. (*Contracept Fertil Sex* 1993)
  - Agonistes GnRh 3 mois / traitement adjuvant pré-opératoire endométrïomes
    - réduction initiale de leur taille
    - inefficace 4 mois après l'arrêt du traitement
  
- Donnez J. (*Fertil Steril* 1994)
  - 80 patientes Agonistes GnRH 3 mois + drainage endométrïomes réduit leur taille
  - Agonistes GnRh diminue le score AFS total, le score AFS implants mais pas le score adhérentiel.

# Traitement médical pré-opératoire

- Audebert A. (*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998)
  - Essai prospectif multicentrique. 55 patientes, stade AFS III ou IV
  - Agonistes GnRH 6 mois après 1<sup>er</sup> look
  - Diminution du score AFSr final si stade III-IV
  - Pas de conclusion sur la facilité du geste opératoire
- Regidor P.A. (*Gynecol Endocrinol* 2001)
  - Essai prospectif 48 patientes
  - Orgamétril® versus Enantone® 3,75 pendant 6 mois après une première résection chirurgicale
  - Enantone® > Orgamétril® (diminution du score AFS,  $p < 0.0001$ )

# Traitement médical pré-opératoire

- Fedele L. (*Expert Opin Emerg Drugs* 2004)
  - Revue de la littérature
  - L'induction d'une hypo-œstrogénie permet une réduction des implants endométriosiques
  - Effets transitoires sur la symptomatologie

# Traitement médical post-opératoire

- Avantages:
  - Chirurgie complète des lésions actives
  - Eradication des lésions résiduelles / interventions non satisfaisantes ?
  - Limiter le risque adhésiogène ?
  - Augmenter l'intervalle sans récurrence
  
- Inconvénients:
  - Hypofertilité
  - Quantification: Score AFSr ? Score de FOATI ?
  
- Récurrences:
  - Insuffisance de traitement ?
  - Evolution naturelle ?

# Traitement médical post-opératoire versus chirurgie seule

- Telimaa S. (*Gynecol Endocrinol* 1987)
  - Essai randomisé en double aveugle, 60 patientes
  - Danazol 6 mois versus placebo post opératoire (score ?)
  - Diminue les implants péritonéaux
- Bianchi S. (*Human Reprod* 1999)
  - 77 patientes, essai randomisé
  - Danazol 3 mois post-opératoire stade III-IV versus chirurgie seule
  - Ne diminue pas les récurrences symptomatiques, cliniques ou échographiques

# Traitement médical post-opératoire versus chirurgie seule

- Busacca M. (*Human reprod* 2001)
  - Essai randomisé, 89 patientes
  - Analogues 3 mois après chirurgie stade III-IV versus chirurgie seule
  - Ne diminue pas les récurrences symptomatiques, cliniques ou échographiques
  
- Muzii L. (*Am J Obstet Gynecol* 2000)
  - Essai prospectif randomisé. 70 patientes
  - Œstro-progestatifs monophasiques pendant 6 mois après exérèse d'endométriomes
  - Ne diminue pas le taux de récurrence

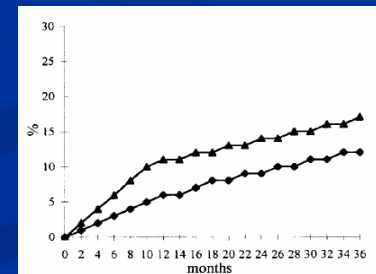


Fig 1. Life table comparing cumulative rates of recurrence of either symptoms or endometriomas after oral contraceptive treatment (squares) versus no postoperative treatment (arrows) after laparoscopic treatment of moderate-to-severe endometriosis.

# Actuellement

- « Data on the benefit of prolonged drug regimens with oral contraceptives or progestogen are lacking »

*(Vercellini P, Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 2009)*

- « Il n'existe pas de données permettant de comparer les résultats, sur le moyen et long terme, du traitement médical exclusif prolongé et du traitement chirurgical (avec ou sans traitement médical adjuvant) »

« Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une stratégie de prévention des récives »

*(RPC, CNGOF 2006)*

# Quelles sont les perspectives ??

Les études cliniques ?

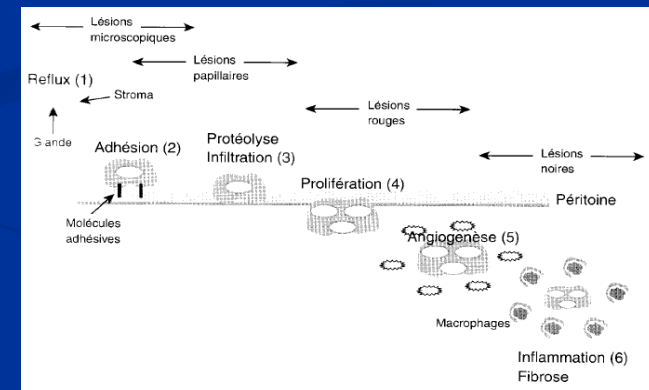
La recherche ?

# Physiopathogénie

- La théorie de la transplantation rétrograde (*Sampson, 1927*) pourrait expliquer la distribution anatomique des lésions (*Chapron 2006*)

**MAIS** toutes les femmes ne développent pas une endométriose...

- Anomalies de l'endomètre
- Anomalies de l'environnement (péritoine)
- Anomalies constitutionnelles
- Survie des cellules endométriales dans la cavité péritonéale
- Implantation des cellules, vascularisation et prolifération



Reflux menstruel suivi d'implantation, de disparition et de cicatrisation. Corrélations anatomiques. *Vinatier D, Masson 2<sup>ème</sup> édition.*

# Travaux de recherche

## ■ LES CELLULES ECTOPIQUES

### ■ IMPLANTATION:

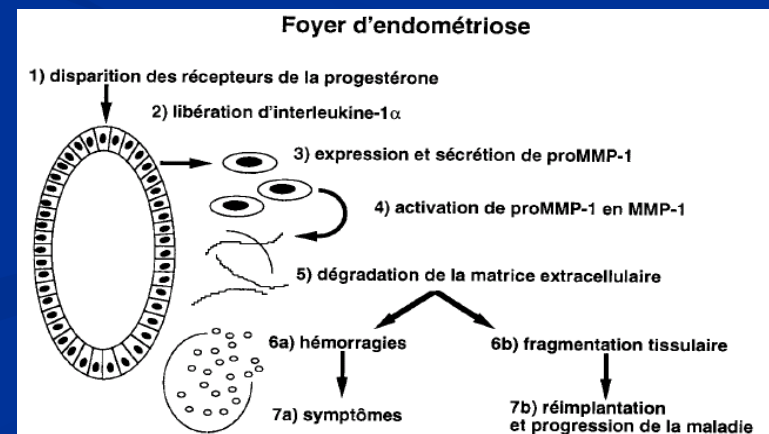
Surexpression des Matrix Metallo-Proteinases: MMP (*Osteen 1999, 2003*):

L'Association des polymorphismes MMP12-MMP13 favorise le développement des implants péritonéaux (OR 27.6) mais protège contre l'infiltration profonde.

→ TIMP, inhibiteurs de MMP ?

(*Bruner, J Clin Invets 1997*)

Schéma hypothétique de genèse et évolution des lésions d'endométriose.  
Corrélations anatomiques. *Vinatier D, Masson 2<sup>ème</sup> édition.*



# Physiopathogénie

## ■ LES CELLULES ECTOPIQUES

- **ADHESION:** Surexpression de molécules d'adhésion (*Béliard 1997, Somigliana 1996*)

### ■ PERENISATION:

- Production de cytokines (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ) (*Lebovic 2001*)
- Production de facteurs de croissance (VEGF  $\rightarrow$  Ac anti-protéine kinase) (*Donnez 1998, Sugawara 1997*)
- Mutations de proto-oncogènes (c-kit, k-ras) et de gènes suppresseurs de tumeur (p53, PTEN) (*Bedainy 2008*).

### ■ SUREXPRESSION DE L'AROMATASE:

$\rightarrow$  traitement par inhibiteurs de l'aromatase et atrophie endométriale ?  
(*Yano S. Arzneimittelforschung 1996*)

# Physiopathogénie

## ■ LIQUIDE PERITONEAL

### ■ Diminution

- de la capacité de phagocytose des macrophages péritonéaux (*Sharp-Timms 1998*)
- de la réponse NK contre les cellules endométriales ectopiques (*Oosterlynck, 1993*).

### ■ Recrutement de lymphocytes (B, NK) et de macrophages

### ■ Le « stress oxydant »: production accrue d'espèces réactives de l'oxygène

- Augmentation des radicaux libres (*Bedainy 2002*)
- Diminution des enzymes anti-oxydantes (*Szcepanska 2003*)
- Augmentation des lipoprotéines oxydées (*Wang 1998*).

→ Entretient la réaction inflammatoire

# Physiopathogénie

- QUATRE PISTES DE RECHERCHE (*Dupas C. Ann. Endocrinol. 2008*)
  - Implantation des lésions (MMP)
  - Angiogénèse :
    - Terrain génétique (*Roban R.M. Faseb J. 2000*). Polymorphisme, ~ 5000 gènes impliqués
    - Balance des facteurs pro et anti-angiogéniques (*Becker C.M. Microvasc Research 2007*)
      - VEGF et oestrogènes (*Hyder S.M. Cancer Res 2000*)
      - Inhibiteurs angiogénèse efficaces sur la souris (*Nap A.W. J Clin Endocrinol Metab 2004*)
  - Cibles anti-inflammatoires
    - TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES
    - Inhibition du NF- $\kappa$ B (*Celik O. Human Reprod 2008*) efficace chez la souris (appartient cascade apoptose)
  - Faible apoptose du tissu endométriosique
    - Cellules endométriales ectopiques: absence d'apoptose ?
    - TRAIL (TNF Related Apoptosis-Induced Ligand), molécule impliquée dans l'apoptose cellulaire
    - But: augmenter le nombre de récepteurs du TRAIL dans les cellules stromales (*Hasagawa A*)

# Présent et avenir

- Chirurgie de l'endométriose souvent difficile
- Pas de traitement néo ou adjuvant reconnu pour faciliter la chirurgie → reste le traitement de référence
- Association complexe avec une hypofertilité
- Rôle futur des thérapies ciblées ?
  - Genèse et évolution de la maladie
  - Retentissement sur
    - la complexité d'un geste chirurgical
    - La radicalité d'exercice des lésions → pronostic
- Comment évaluer objectivement la difficulté d'un geste chirurgical ?