

L'endométriose et le chirurgien : un nouveau profilage de la maladie.

Professeur Dr.Med. J.Bouquet de la Jolinière * MD.PhD

PD.Dr.Med.A.Major * MD.PhD

Professeur Dr. Med. JB.Dubuisson * MD

Professeur Dr.Med. JM.Ayoubi (Foch.Suresnes)MD.PhD

* *HFR. Hôpital de Fribourg (Suisse).*

Clinique de Gynécologie Obstétrique du

Professeur Dr.Med. A.Feki MD.PhD

Marrakech . SFMGO . Avril 2017

L'Endométriose:

- Ses deux enjeux:

- La douleur
- L'infertilité

- Ses deux ennemis:

- Le chirurgien
- La laparotomie

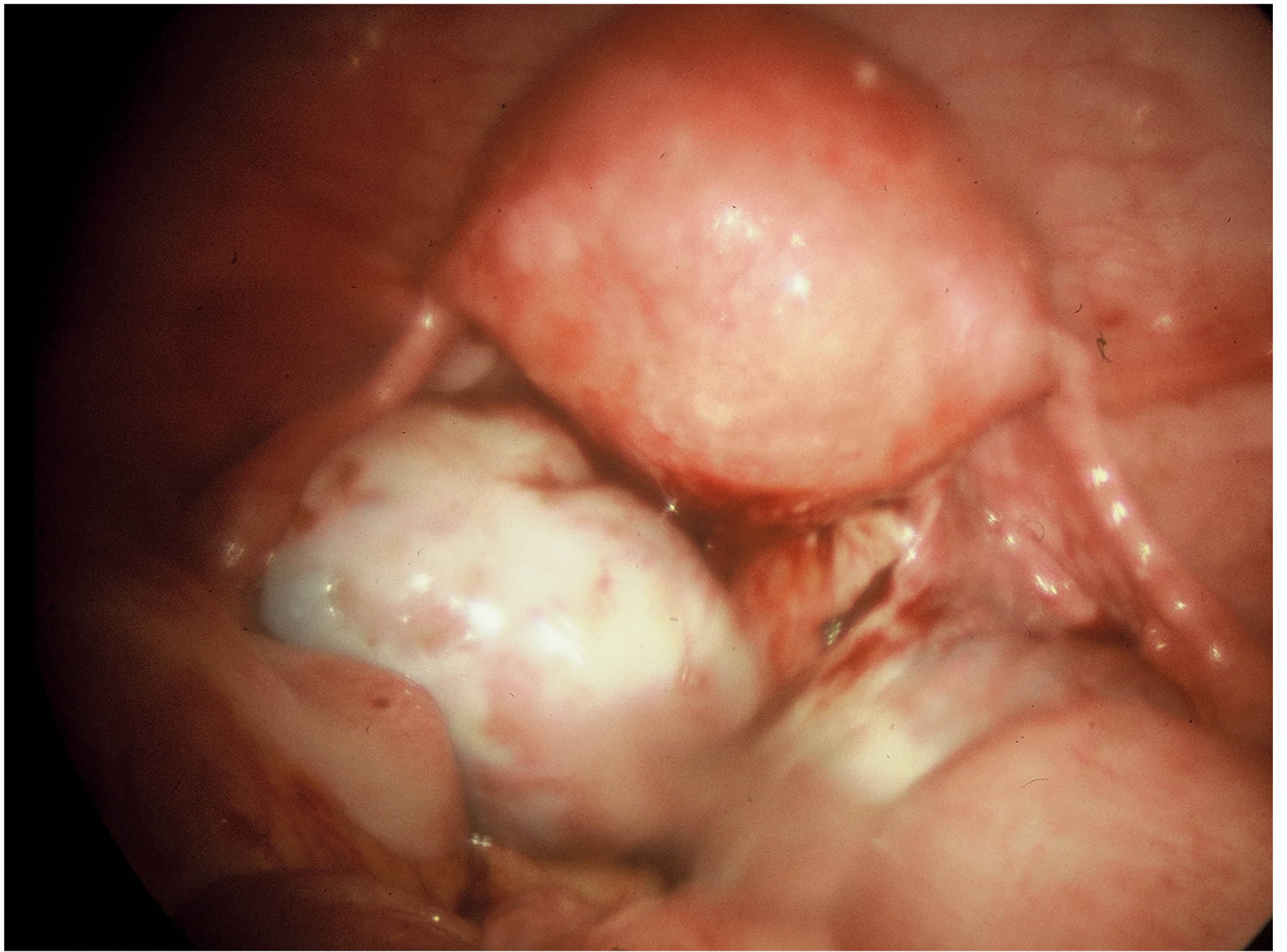
- Ses deux inconnues:

- Son évolutivité
- Sa pathogénie fondamentale

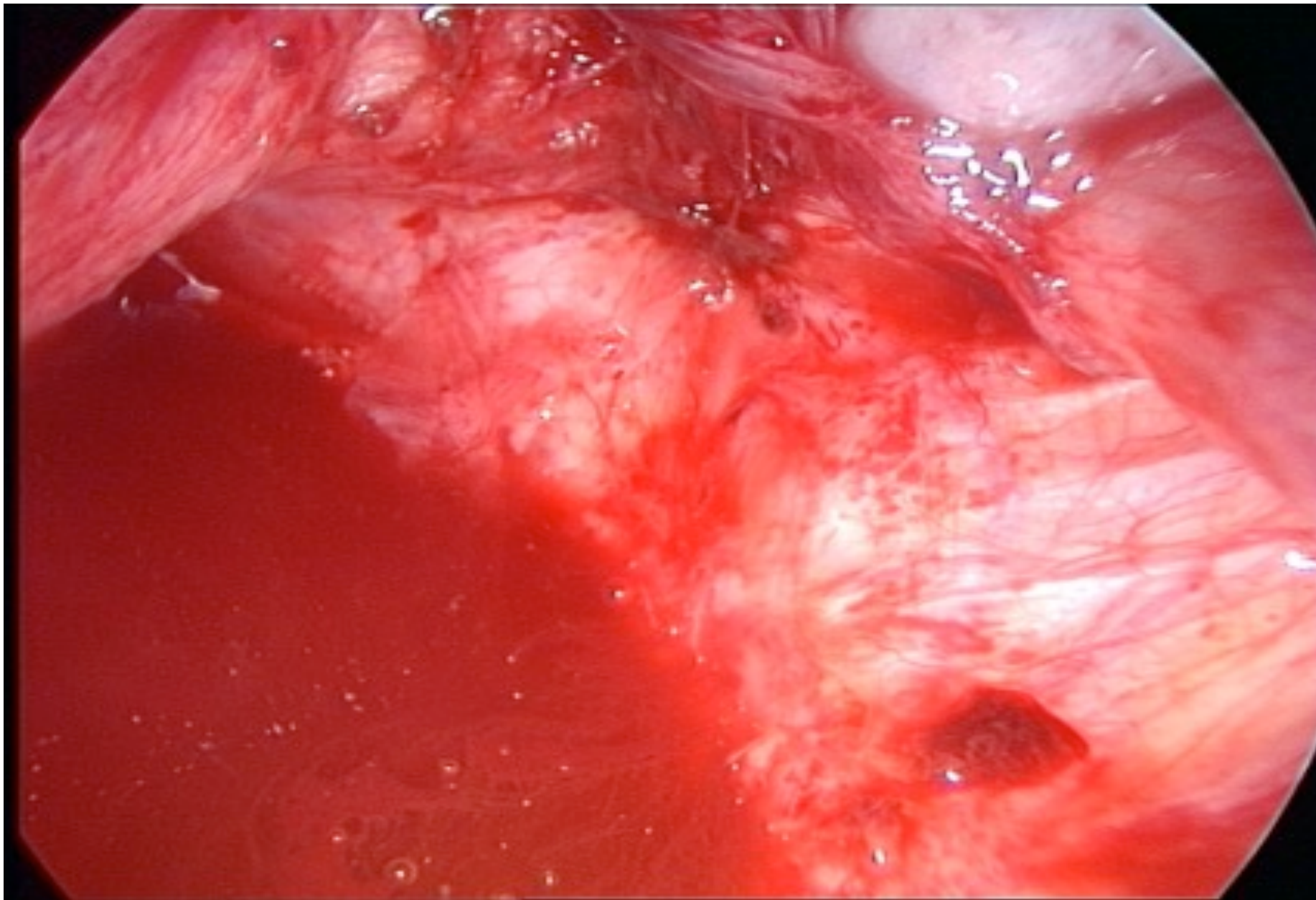
Son comportement :

C'est une **prolifération intra péritonéale bénigne** mais de « *type malin* » :

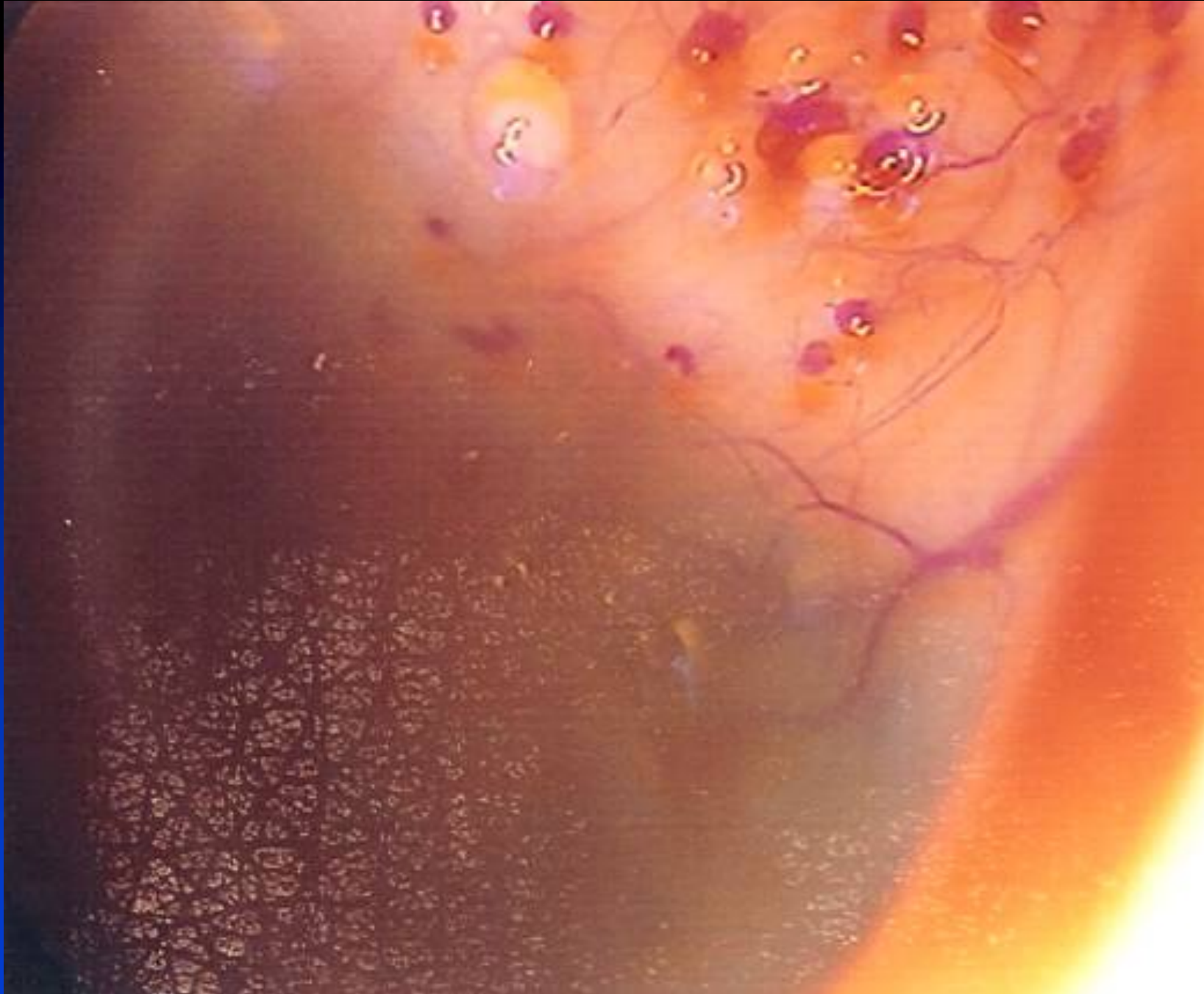
- Qui **métastase** : ovaires, système digestif, poumons...
- Elle est **évolutive** : son phénotype (Rp, Re) et son génotype (instabilité chromosomique) peuvent la rendre hormono indépendante donc agressive et résistante aux TRT...
- Le **temps est son complice** : elle ne laisse pas de temps à la fertilité réduisant l'action du chirurgien surtout s'il est agressif ou ignorant !!
- Elle est **sournoise** : invisible et prête à resurgir, faisant mine de disparaître, son information cellulaire disponible pour ses « semblables »....
- **Pas de parallélisme anatomo-clinique** avec la gravité +++
- **La grossesse et la ménopause ne la stoppe pas !**



Typical extensive small lesions in Douglas poach



Peritoneal initial lesions with liquid fluid



Le liquide péritonéal

- Le témoin de l'inflammation +++
- Un vecteur probable de l'atteinte sous péritonéale ou rectale ?
- De petites lésions peuvent être très agressives avec une classification légère, alors que de gros kystes sont en fait quiescents.
- La classification AFS ne représentent pas la réalité +++

Les problèmes du chirurgien :

- les altérations anatomiques pelviennes qui grèvent la fertilité : adhérences multiples, obturation du Douglas, fixité des trompes et perte de leur mobilité...
- Nodules en tout genre : cloison recto-vaginale associée à l'obturation du Douglas et les douleurs coïtales qui en résultent...
- Ovaires avec les endométriomes : leur taille et la préservation de leur fonction ovulatoire +++ (AMH).
- Les métastases : vessie avec les signes urinaires, compressions urétérales possibles, troubles digestifs avec possible ténésme rectal voire iléus, envahissement de la muqueuse...

Comment faire ?

- **Surtout pas de certitudes !!!** Si ce n'est quelques convictions et principes de base...
- **Primum : non nocere !** L'endométriose s'en charge pour nous...
- La « **mode** » ces dernières années font l'adage : grand chirurgien = grandes ectomies (surtout par laparoscopie et de préférence avec un film à montrer sur les estrades...)
- Les **complications sont pires que l'endométriose elle-même** (fistules digestives, pertes de la fonction ovarienne, dérivations en tout genre...)
- Il s'agit de patientes angoissées, qui souffrent, dans un **couple** qu'il faut prendre en charge...
- **Ne pas laisser passer le moment de la PMA**, même si notre Ego doit en souffrir, car le temps passe vite et faire ce qu'il faut pour elle...

Les moyens à disposition :

La coelioscopie classique ou robotisée doit être la reine du traitement chirurgical dans plus de 90% des cas!

- Mais il faut avant tout : une bonne anamnèse pour faire la part des choses et du couple...(demandes, espoirs...)
- « Les touchers pelviens renseignent encore.. »
- **une bonne imagerie** : échographie, **IRM** +++ avec T2 sagittal par des gens compétents dans le domaine !!
- **La multidisciplinarité** (RCP) comme dans un « tumor board » : chirurgiens, Fiviste, radiologue peuvent envisager la bonne indication.
- Ne pas oublier de l'expliquer au couple.

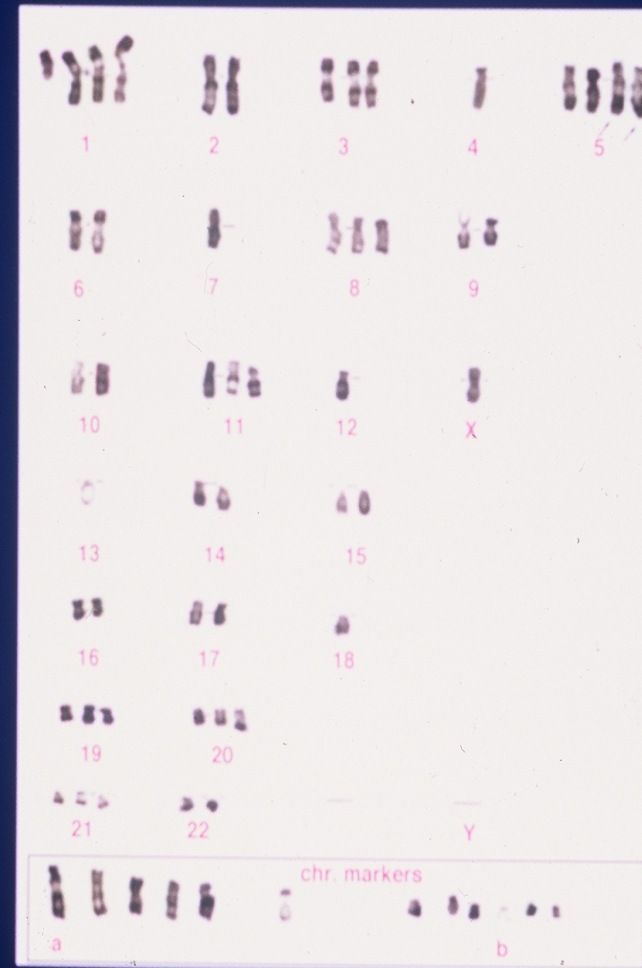
Pourquoi un profil ?

But: *Comparer la maladie endométriosique au Cancer du sein ++++++*

C'est une **prolifération bénigne** qui métastase localement et à distance:

- Elle a donc une instabilité chromosomique, une possible différenciation, donc un **GRADE**.
- Elle est oui ou non hormono dépendante, elle a donc un phénotype, des récepteurs hormonaux....
- Elle évolue dans le temps: elle a donc un MIB 1 (ki 67%).
- C'est une maladie qui est «autonome»: elle fabrique ses propres facteurs de croissance, ses facteurs oncogéniques (Protéomique spécifique etc...)
- C'est une maladie du péritoine : le **LIQUIDE** est vecteur de l'information et porteur parfois de spécificité (HER 2.Neu)....
- Elle mérite une prise en charge «conservatrice» sans laisser passer l'heure de la PMA ++++++

R-banded karyotype of the FbEM-1 cell line.



J. Bouquet de Jolinière and al: Human reproduction update 1997:3(2):117-23

Representative CGH result showing loss of DNA sequences on chromosomes 1, 7 and 22 in an endometriotic lesion. Individual examples of fluorescence ratio profiles (right) and digital images (left).



Jean Bouquet de la Jolinière et Jean Gogusev
Major award prize ASRM San Francisco 1998 Fertility and Sterility

The importance of Chromosome Instability in Endometriosis.

- **Clinical interest**
- **Diagnostic value**
- **Genetic interest**
- **Biologic value (phenotype /genotype correlation)**

Evaluation of Chromosome instability

- Chromosome copy number changes**
- Chromosomal deletions**
- Translocations and point mutations in particular genes.**
- Nuclear DNA content**
- Telomerases function**
- Errors in DNA replication (MS instability)**
- Presence of endomitoses, premature centromeric disjunctions (PCD) and micronuclei.**

J.Bouquet de Jolinière: Human Genet 1999 Nov;105(5):444-51

Plusieurs propositions

Réaliser systématiquement:

- Un « **Endometriogram** »: à partir des lésions et une mise en culture au laboratoire.

Modifier la classification internationale:

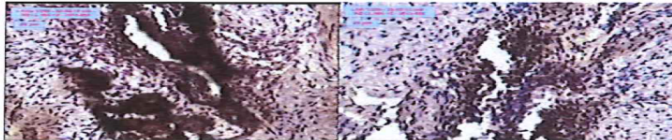
- En effet, *l'AFS n'est qu'anatomique !!*
- Il faut tenir compte de l'inflammation et de la progression ++++
- L'indication des traitements en dépend.
- Le pronostic est directement lié à ce status.

Information

N° identif. patient	2013-002	Méthode de prélèvement	Laparoscopie	Nom chirurgien	Dr. Af...
Nom du patient	NGHE	Nb d'échantillons	1 endometre, 1 lesion	Hôpital / Clinique	Clinique sainte Isabelle
Age	30	Date prélèvement	06/02/2013	Adresse	24, Bd du Château 92200 Neuilly
Score AFS	/	Date réception	07/02/2013	Tél / Email	doct...@...oo.f
Douleur	/	Date de report	25/02/2013		
Antécédents de traitement	/				

Résultats

Photo des lames colorées



Prolifération cellulaire

Interprétation :

Présence de glandes endométriales et de stroma. Confirmation histologique d'endométriiose, additionnelle à la laparoscopie.

Interprétation :

Mise en culture de la lésion le 07/02/2013. En cours.

Résultats IHC

Anticorps		Lésions endométriosiques
		Phénotype
A1		-
A2		++++
A3		-
A4		++
A5		++
A6		++++
A7		+++
A8		++
A9		++
A10		-
A11		-
		Prolifération
A12		-
A13		-
A14		+
A15		-
		Invasivité
A16		-
A17		-
		Récepteurs hormonaux
A18	RE β1	-
A19	RE α	-
A20	PR	-
A21	AR	-
A22		-
A23		+
		Oncogènes
A24		+
A25		+++
A26		++
A27		-
A28		-
		Facteurs de croissance
A29		+

Score du patient



Score patient	I	II	III	IV
---------------	---	----	-----	----

STADE I	Lésion non invasive, hormono-dépendante
STADE II	Lésion non invasive, hormono-indépendante
STADE III	Lésion invasive, proliférante, hormono-dépendante
STADE IV	Lésion invasive, proliférante, hormono-indépendante

Date : 27/02/2013

Nom : Prof. Jean Bouquet de la Jolinière



Médecin-chef adjoint
Clinique de gynécologie et d'obstétrique
1708 Fribourg T. 026 426 73 55 F. 026 426 73 67

Signature : 

Faut-il demander de l'aide ?

- En cas d'atteinte urinaire ou digestive la sagesse est de demander l'avis participatif des confrères spécialistes ++
- Il n'y a pas de « honte » à passer la main car « on ne fait bien que ce que l'on pratique souvent ».
- Il vaut mieux une sonde double J provisoire sous agonistes qu'une néphrectomie pour lever un obstacle...
- Un « shaving » vaut mieux que l'ablation d'un rectum sur un nodule...
- Et les suites d'une fistule génito-digestive?...

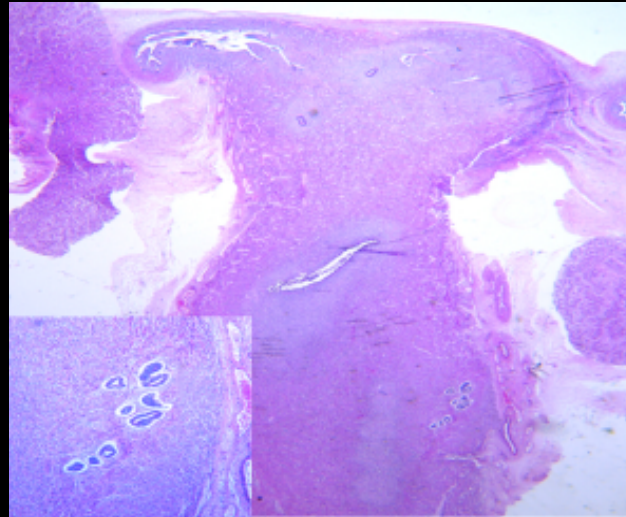
Quels sont les signes laparoscopiques de la progression ?

- Implants hémorragiques et adhérences.
- **Liquide péritonéal ++++**
- Signes inflammatoires du péritoine.
- Couleur du liquide des endométriomes (plus clair ?).
- Plan de clivage hémorragique des kystes ovariens ..
- **Métastases** (vessie, rectum, poumon).

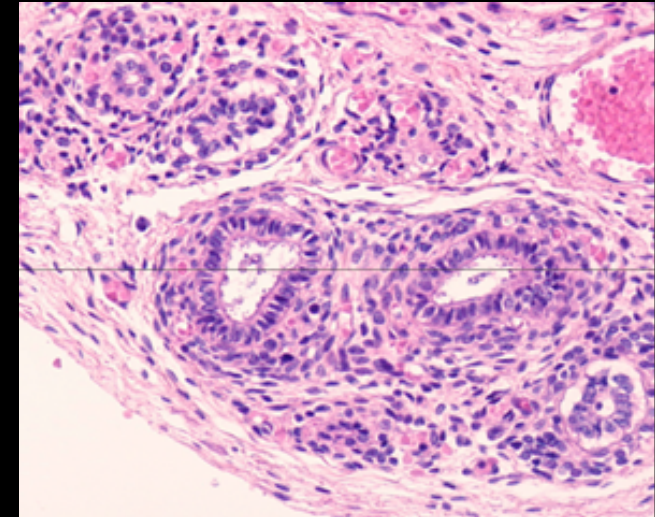
Une découverte récente :

**des lésions d'endométriose dans 7
embryons femelles.**

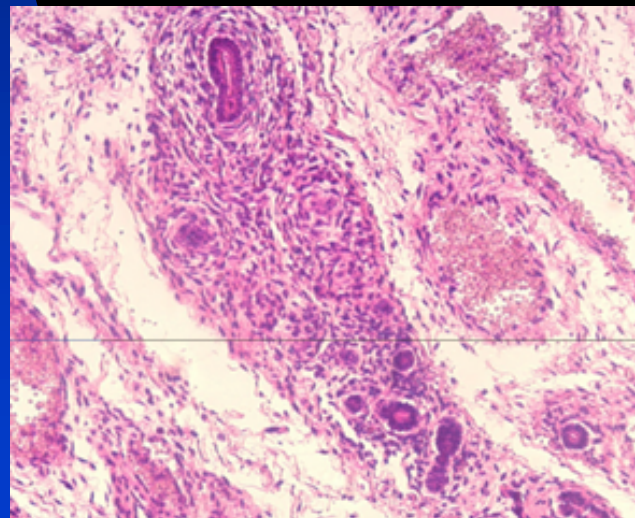
Embryonic duct remnants in female foetal reproductive tract :



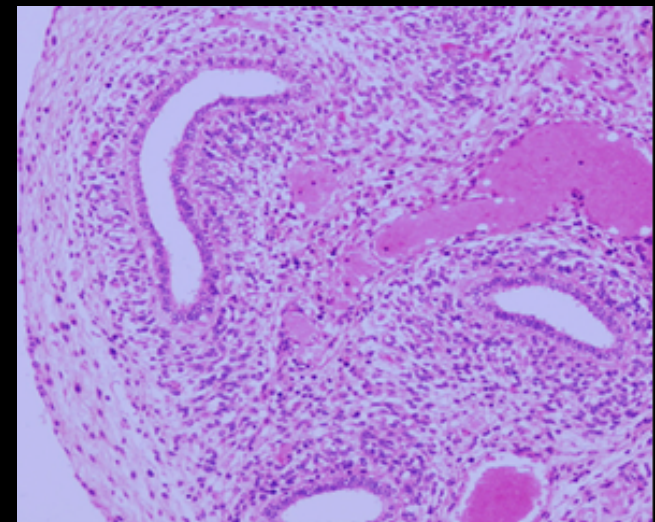
In foetal utérine wall



In the broad ligament



In fallopian tube serosa



In the ovarian ligament

Summary of the percentages of immunoreactive cells in embryonic ducts and the surrounding stroma present in various locations of the foetal reproductive tract : (7 female embryos)

Gestational age	EMA*		Cytokeratin 7*		ER*		PR*		Vimentin*		CD10*	
	D	St	D	St	D	St	D	St	D	St	D	St
18 weeks	32	-	2	-	10	-	19	11	35	4	2	55
19 weeks	52	-	-	-	12	-	21	6	26	9	-	38
20 weeks	38	-	-	3	18	3	13	8	34	13	-	42
21 weeks	43	-	-	-	13	-	19	4	22	20	-	39
22 weeks	46	-	-	-	23	-	31	13	25	6	-	44
32 weeks	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0
36 weeks	53	1	11	1	16	1	44	9	53	32	4	64
Mean value**	264	1	13	4	92	4	147	51	19	84	6	282
									5			

D = embryonic duct, St = Stromal layer, * = percentage of cells expressing the indicated marker; mean value**

(represents a ratio of the number of counted cells (200) divided by the number of immunolabeled cells).

J;Bouquet de la Jolinière, J.gogusev, A.Feki and al : Human reprod update 2012.

Why not a determinism first embryological ?

- *During the formation of urogenital tract, stem cells of the cytotrophoblastic chorion* could migrate under the primordial peritoneum and express at menarche to become autonomous?
- *Many exogenous factors* (stress, biogenics amines, chromosomal instability, hormones, toxics...) can then improve and accelerate the development of the disease ...;?

Initial endometriotic stem cell in the stroma



Conclusion:

- On the basis of the ex-vivo endometriotic cell model, identification of a cell specific protein is expected :
 - To serve as a diagnostic marker.
 - To allow specific immunotherapy (vaccination).
- Evaluation of various biological active molecules (pharmacological testing).
- At present, the TRT is the same...
- Concerning adenomyosis, the research is in progress...

endodiag

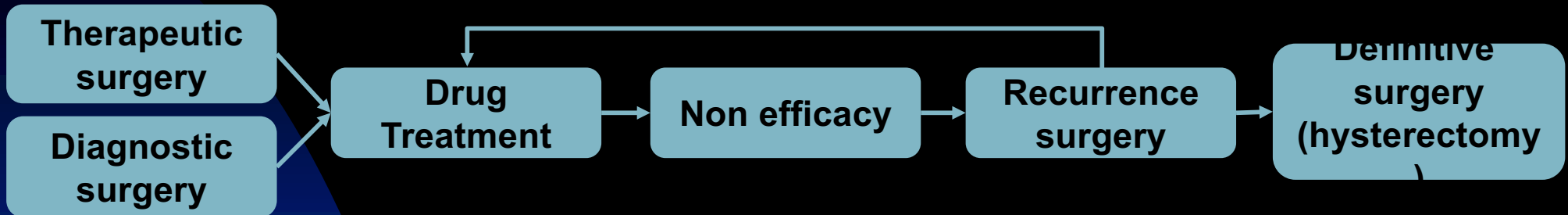
Let's change the life of millions of women





Diagnosis & treatment

Current standards



- Removal of endometriosis lesions
- Histological analysis

- No curative treatment. Symptom relief only
- Hormonal treatments not specific, limited efficacy, severe side effects

- 5 surgical procedures average
- Chances to become pregnant after the second surgery divided by 2

**No simple diagnosis and no effective therapeutic solution
→ opportunity for new approaches**



Our solutions

Provide earlier and simpler diagnosis

Endometriosis presence/absence?

EndoDtect®

Enable personalized medicine

Prognostic

Aggressive or indolent disease?

EndoGram®

Drug susceptibility

What type of drug should be avoided?

Monitoring

Is the treatment still effective?

EndoDtect®

Support the rise of new therapies

Drug testing and companions

Is the drug efficient and safe? For which patient?

EndoMate®

EndoBiobank® - our unique biobank of endometriotic lesions and tissues