

# 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

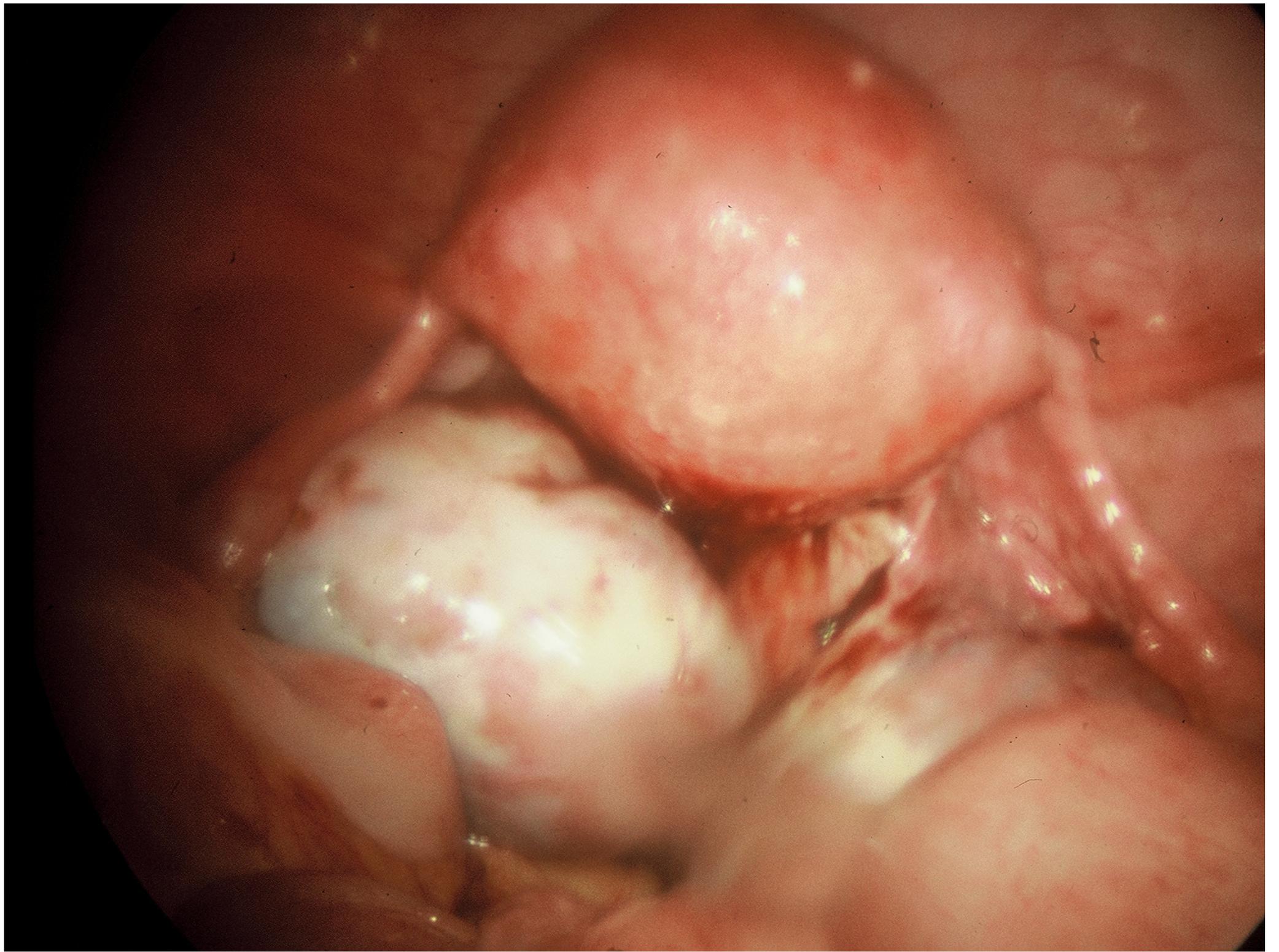
- Ses deux inconnues:

- Son évolutivité
- Sa pathogénie fondamentale

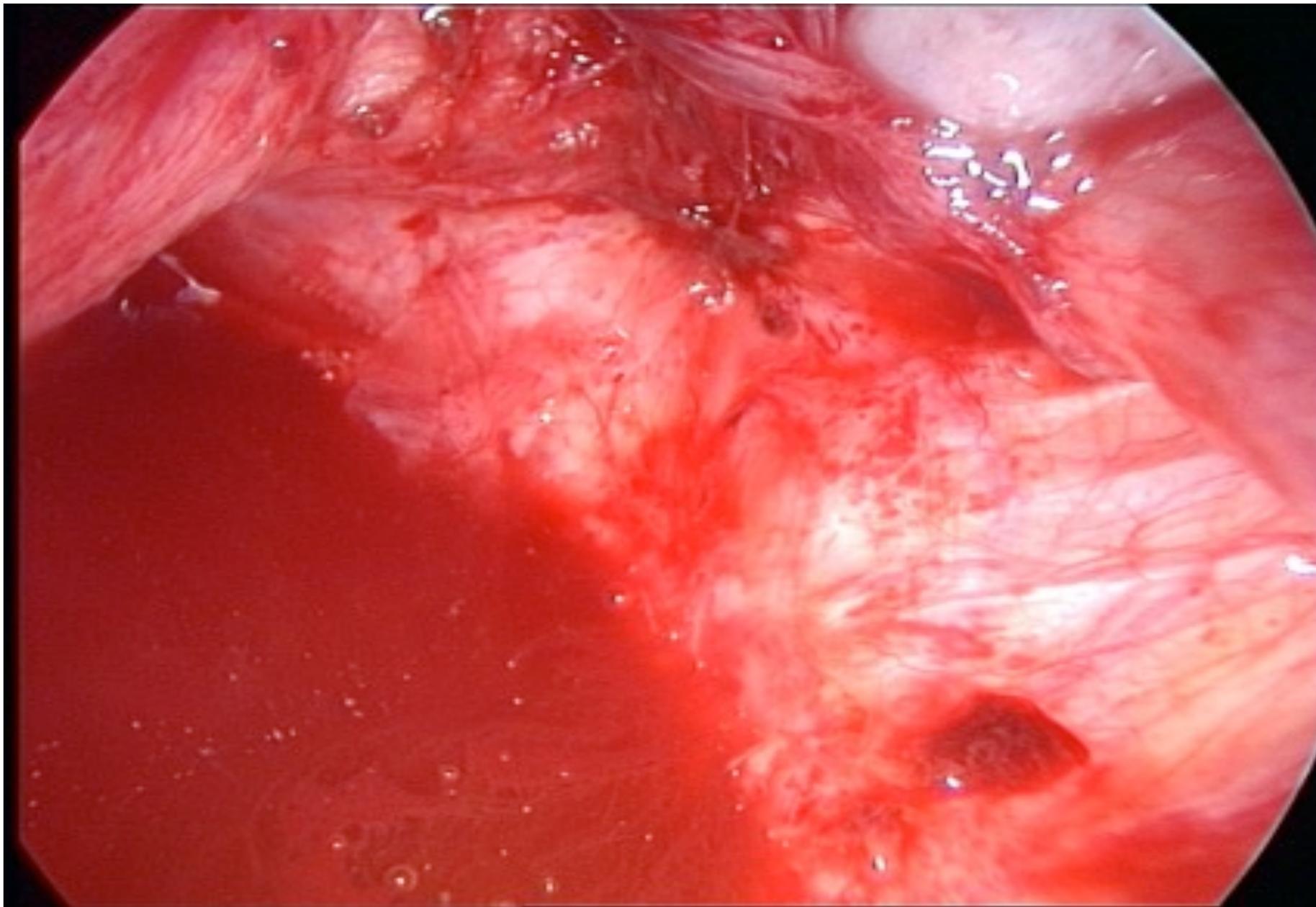
# Son comportement :

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

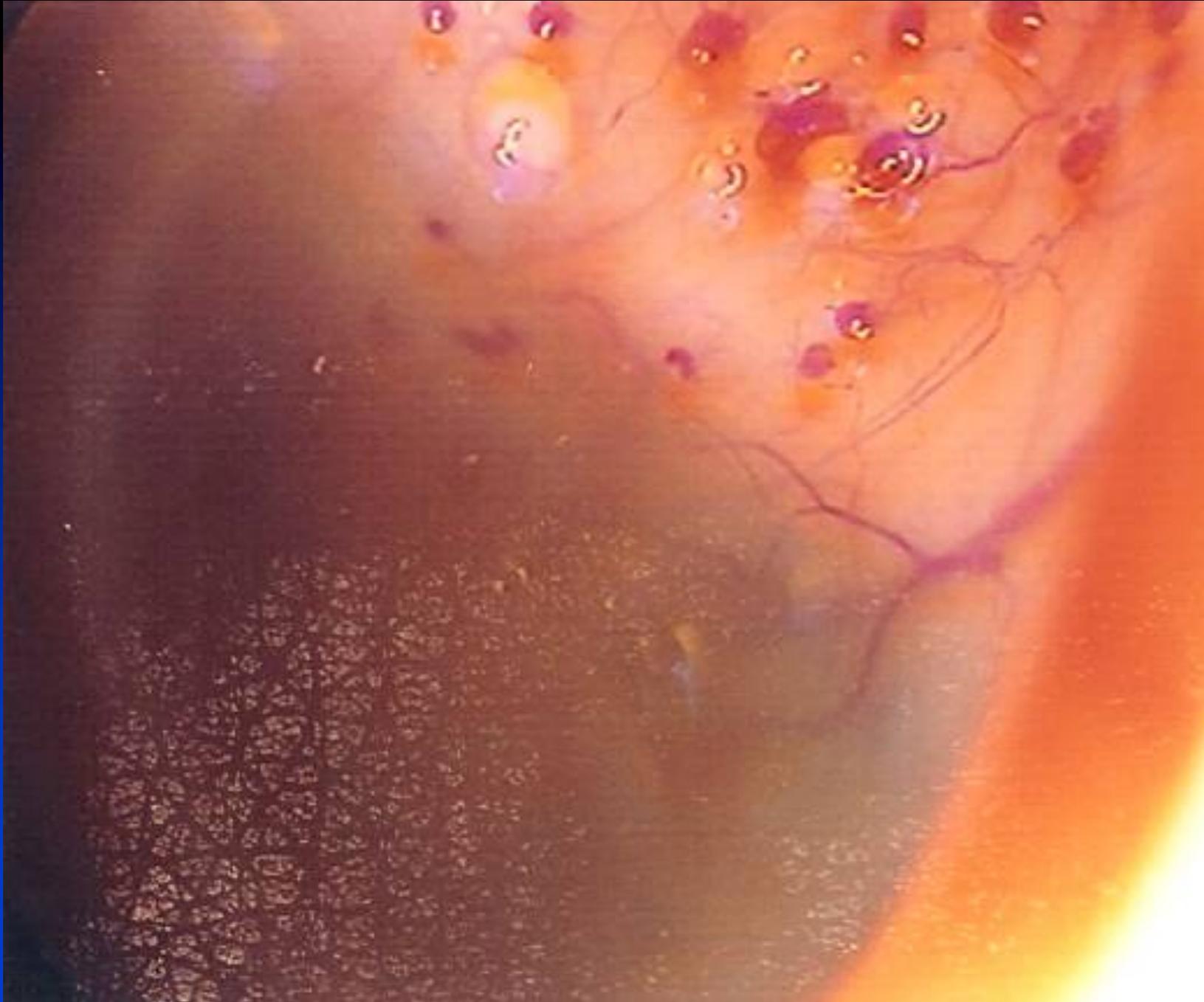
- Qui **métastase** : ovaires, système digestif, poumons...
- Elle est **évolutive** : son phénotype (Rp, Re) et son génotype (instabilité chromosomique) peuvent la rendre hormono indépendante donc agressive et résistante aux TRT...
- Le **temps est son complice** : elle ne laisse pas de temps à la fertilité 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.

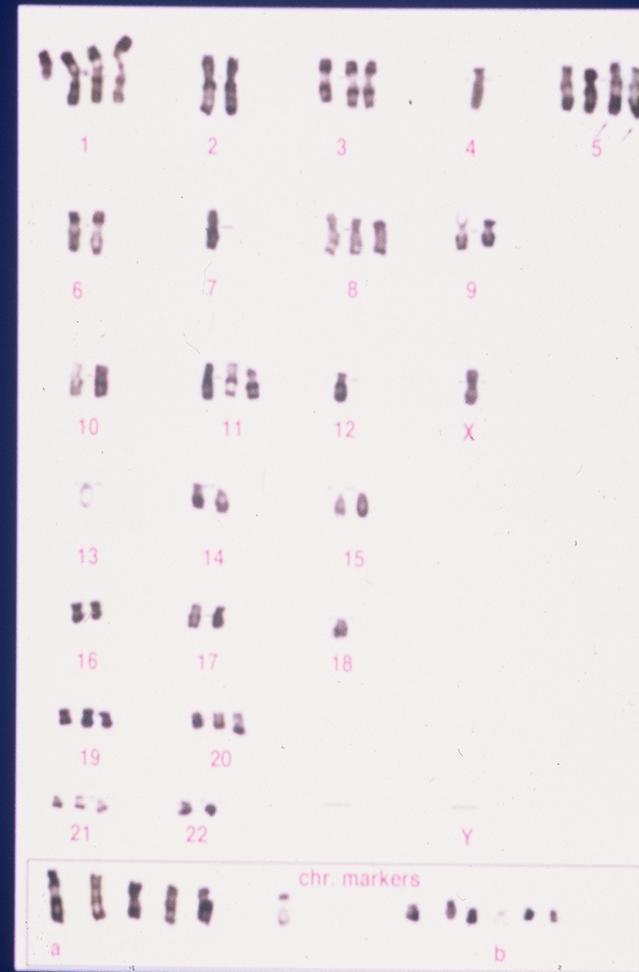
# Pourquoi un profil ?

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

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

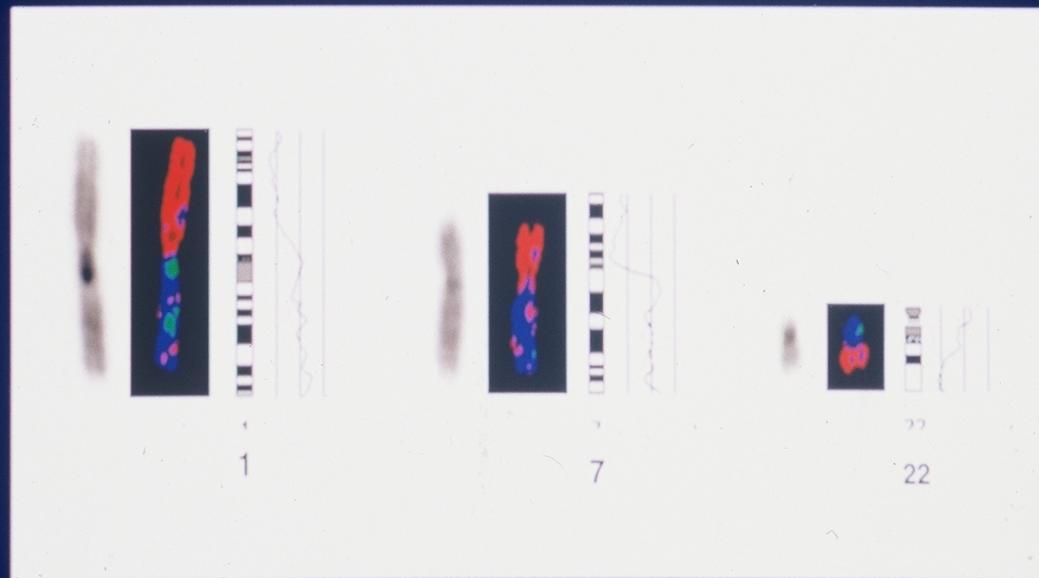
- Elle a donc une instabilité chromosomique, une possible différenciation, donc un **GRADE**.
- Elle est oui ou non hormono dépendante, elle a donc un phénotype, des récepteurs hormonaux....
- Elle évolue dans le temps: elle a donc un MIB 1 (ki 67%).
- C'est une maladie qui est «autonome»: elle fabrique 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:

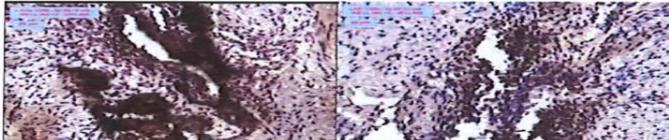
- En effet, *l'AFS n'est qu'anatomique !!*
- Il faut tenir compte de l'inflammation et de la progression ++++
- L'indication des traitements en dépend.
- Le pronostic est directement lié à ce status.

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

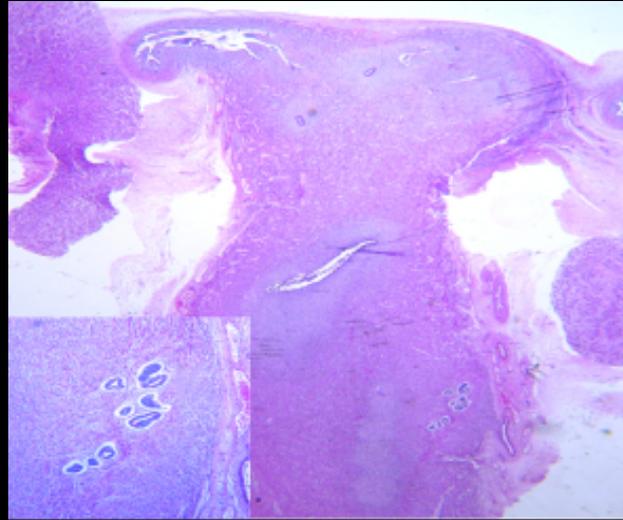
# Quels sont les signes laparoscopiques de la progression ?

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

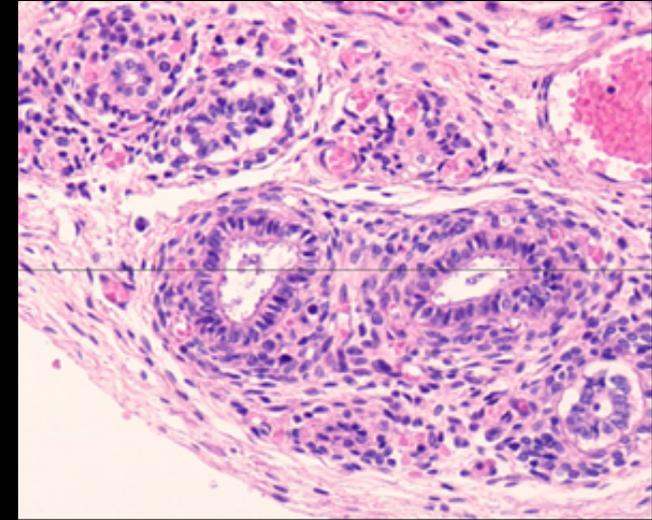
**Une découverte récente :**

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

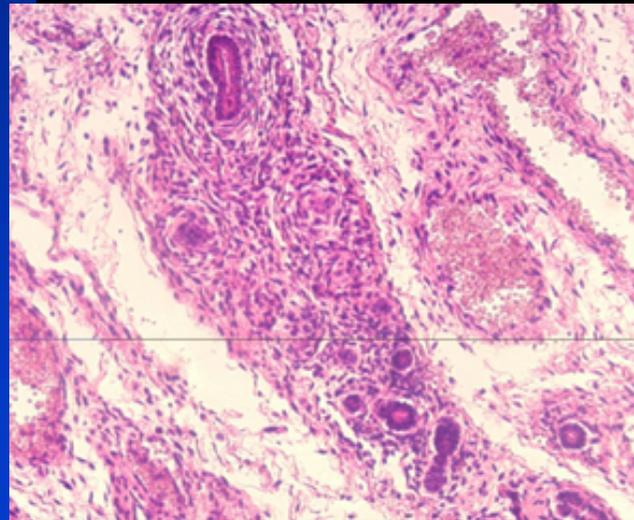
# Embryonic duct remnants in female foetal reproductive tract :



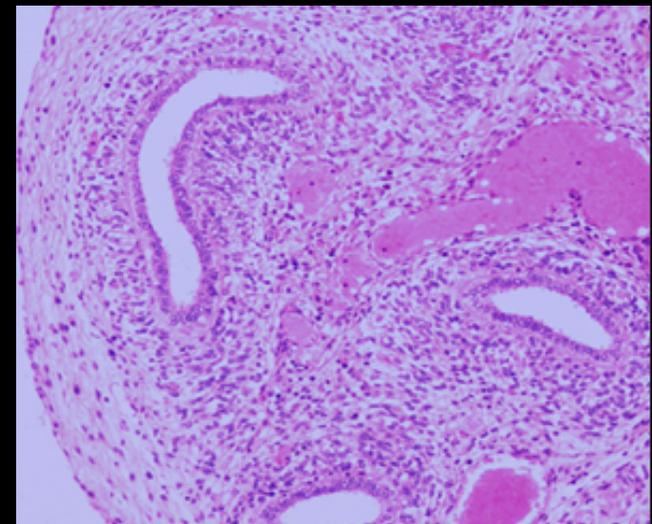
In foetal utérine wall



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

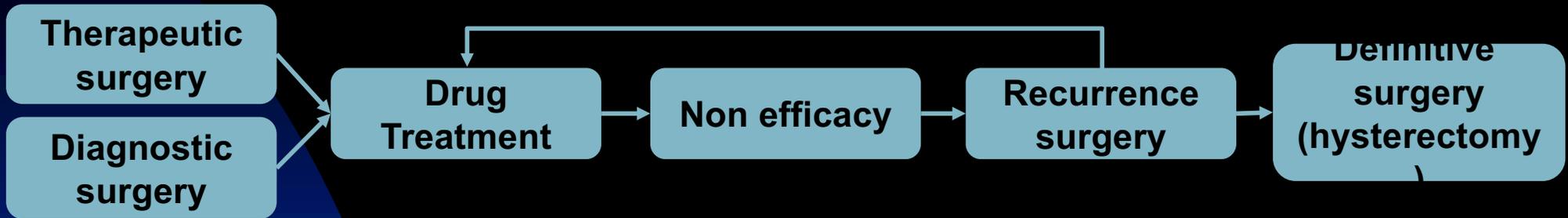
*Let's change the life of millions of women*





# 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