

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2006
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Endométriose récidivante – Stratégie thérapeutique

C. LEFEBVRE-LACÉUILLE, L. CATALA, F. BOUSSION,
C. VASSEUR, V. COTICI, P. MAY-PANLOUP, PH. DESCAMPS *
(Angers)

La récurrence est un événement fréquemment rencontré chez les patientes traitées pour endométriose. Elle entraîne une altération de la qualité de vie et de la fertilité des patientes, et peut être très invalidante.

Le traitement de l'endométriose récidivante, avec des options chirurgicales ou médicales, diffère peu de celui de l'endométriose primaire. Son choix est déterminé pour chaque patiente par l'histoire et la symptomatologie de la maladie. Le but de cette présentation est de préciser la nature et l'efficacité des différents traitements dans ce contexte.

* Pôle Gynécologie-Obstétrique, Médecine Fœtale, Reproduction humaine et Orthogénie
CHU Angers – 49033 ANGERS CEDEX 01

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR DES RÉCIDIVES ENDOMÉTRIOSIQUES

Visant à pratiquer une exérèse complète des lésions endométriosiques tout en rétablissant une anatomie pelvienne normale, la chirurgie conservatrice s'adresse avant tout aux patientes désirant préserver ou améliorer leur fertilité.

Efficacité de la chirurgie conservatrice sur les récidives

Résultats sur la fertilité

Les taux de grossesses spontanées décrits après chirurgie conservatrice itérative pour endométriose récidivante varient dans la littérature de 20,7 et 54 % [3, 4, 5, 12]. Bien que contestée pour les stades I et II de la classification rAFS, la chirurgie conservatrice est considérée comme le traitement de première intention de l'endométriose associée à une infertilité. Selon Busacca, observant 2 ans après une deuxième coeliochirurgie conservatrice un taux de grossesses spontanées de 54 %, sa réalisation itérative est le traitement de choix de l'endométriose récidivante chez les patientes infertiles [3]. Or ce choix thérapeutique est contesté, certains préconisant une prise en charge de ces patientes par des techniques de procréation médicalement assistée. Pagidas et al., dans une étude rétrospective portant sur un groupe de patientes ayant bénéficié d'un premier traitement chirurgical conservateur pour une endométriose de stade III ou IV mais restant infertiles, ont rapporté un taux de grossesses significativement plus élevé après deux cycles de fécondation *in vitro* qu'après réintervention (69,6 % vs 24,4 %) (Tableau I) [12]. À l'inverse, un travail plus récent ne retrouve aucune différence significative entre les taux de grossesses secondaires à un cycle de fécondation *in vitro* et les taux observés après réintervention (12,5 vs 20,5) (Tableau I). Le niveau de preuve de ces études rétrospectives à effectif restreint est faible. Cependant, à notre connaissance, aucune étude prospective randomisée n'a été publiée et aucun consensus n'est aujourd'hui établi.

Risque de nouvelles récidives postopératoires

La chirurgie conservatrice itérative n'assure pas une guérison définitive de l'endométriose. Après un suivi postopératoire de 24 mois, Busacca a observé 25 à 34 % de récidives douloureuses et 20 % de récidives cliniques ou échographiques (Tableau II) [3]. Candiani et al., sur

ENDOMÉTRIOSE RÉCIDIVANTE - STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Tableau I. Comparaison des taux de grossesses obtenus chez des patientes infertiles présentant une endométriose récidivante prise en charge par chirurgie conservatrice itérative ou par fécondation in vitro

Auteurs	Type d'étude	N	Suivi (mois)	Traitement	Grossesse (%)	p
Pagidas [12]	Rétrospective	18 23	9 /	Chirurgie itérative FIV - 2 cycles	24,4 69,6	< 0,05
Cheewadhanaraks [5]	Rétrospective	32 24	12 /	Chirurgie itérative FIV - 1 cycle	20,5 12,5	NS

N : Nombre de patientes incluses dans l'étude
 FIV : Fécondation in vitro
 p : Différence statistiquement significative si $p < 0,05$
 NS : Différence non significative

une série de 42 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie itérative par laparotomie pour récidives endométriosiques, ont décrit avec un recul de 3 ans un taux de récidives douloureuses de 12,5% et un taux de récidives nécessitant une reprise chirurgicale de 14% [4]. L'échec de ce traitement chirurgical conservateur peut être secondaire à la réactivation de lésions endométriosiques résiduelles ou à la formation de lésions endométriosiques *de novo*. Qu'elle soit réalisée par voie coelioscopique ou par laparotomie, la chirurgie ne peut assurer une prévention des récidives endométriosiques que si elle permet une exérèse complète des lésions. Or elle peut omettre certaines lésions atypiques ou microscopiques. La persistance de cette atteinte infraclinique et sa progression peuvent expliquer la survenue de récidives après traitement

Tableau II. Comparaison des taux de récidives et de grossesses après chirurgie itérative conservatrice pour endométriose récidivante en fonction de la voie d'abord chirurgicale. Résultats de l'étude de Busacca et al. [3]

	Coelioscopie	Laparotomie	p
N	40	41	
Récidives douloureuses			
Dysménorrhées	28,6 %	25 %	NS
Douleurs pelviennes intermenstruelles	34 %	32 %	NS
Dyspareunies	30 %	25 %	NS
Récidives cliniques ou échographiques	17,5 %	22 %	NS
Grossesses	54 %	45 %	NS

N : nombre de patientes incluses dans chaque groupe
 p : différence statistiquement significative si $p < 0,05$
 NS : différence non significative.

chirurgical. Par ailleurs, il est admis que la dissémination de cellules endométriales en période menstruelle par reflux tubaire dans la cavité péritonéale intervient dans la genèse de l'endométriose pelvienne. Le reflux menstruel pouvant persister ou réapparaître après traitement chirurgical conservateur de l'endométriose ou de ses récurrences, il peut alors provoquer le réensemencement de cellules endométriales dans la cavité péritonéale et être à l'origine de récurrences.

Prévention des récurrences postopératoires

La voie d'abord chirurgicale: laparotomie ou cœlioscopie ?

Depuis la fin des années 80, le développement de la chirurgie endoscopique a transformé le traitement chirurgical de l'endométriose. L'efficacité de la cœliochirurgie est reconnue dans le traitement conservateur de l'endométriose, qu'elle soit minime, modérée ou sévère. Busacca a réalisé la seule étude (étude rétrospective) s'intéressant aux résultats de la cœliochirurgie pour le traitement conservateur des récurrences endométriosiques [3]. Prises en charge pour une récurrence d'endométriose minime à sévère, 41 patientes opérées par laparotomie ont été comparées à 40 patientes opérées par cœlioscopie. Avec un recul de 2 ans, aucune différence significative n'a été observée, que ce soit pour le taux de nouvelles récurrences ou le taux postopératoire de grossesses spontanées (Tableau II). La cœliochirurgie semble donc avoir une efficacité comparable à la laparotomie pour la prise en charge des récurrences de l'endométriose.

La date de réalisation de l'intervention chirurgicale

Pour limiter la formation *de novo* de lésions endométriosiques postopératoires, Schweppe et Ring proposent la réalisation de la chirurgie conservatrice en première partie du cycle menstruel [14]. Dans une étude rétrospective, ils ont comparé les taux de récurrences observés chez des patientes traitées chirurgicalement pour une endométriose de stade I ou II en fonction de la phase du cycle menstruel à laquelle la cœliochirurgie a été réalisée. Ils ont observé, avec un recul de 2 ans, un taux de récurrences deux fois plus important et un intervalle libre de récurrence plus court après réalisation du traitement pendant la phase lutéale du cycle menstruel (entre le 22^e et le 28^e jour du cycle) qu'après sa réalisation pendant la phase folliculaire (entre le 6^e et le 12^e jour du cycle) ou péri-ovulatoire du cycle (entre le 13^e et le 21^e jour du cycle). Les résultats de cette étude ont une explication biologique. Bien qu'elles soient controversées, certaines études *in vitro* ont démontré qu'un épi-

thélium péritonéal intact constituait un mécanisme de défense important contre l'adhésion des cellules endométriales [19, 48]. Une atteinte de l'intégrité de la surface péritonéale peut donc favoriser, selon cette hypothèse, le développement de lésions endométriosiques. L'excision, la coagulation ou la vaporisation d'implants péritonéaux créent des lésions péritonéales traumatiques. Réalisées quelques jours avant les règles et exposées au reflux menstruel avant leur complète cicatrisation, ces lésions sont susceptibles de faciliter l'adhésion des cellules endométriales et d'augmenter le risque de récurrences. La réalisation du traitement chirurgical conservateur de l'endométriose ou des récurrences endométriosiques en première partie de cycle menstruel pourrait donc, selon cette hypothèse, participer à la prévention des récurrences postopératoires.

Réalisation d'une endomérectomie associée ?

Admettant l'hypothèse que le reflux menstruel participe au développement de l'endométriose, Bulletti et al. ont proposé pour prévenir le risque de récurrences une stratégie thérapeutique associant au traitement coeliochirurgical de l'endométriose la réalisation d'une endomérectomie [2]. Dans une étude prospective randomisée, ils ont comparé deux groupes de 14 patientes présentant des dysménorrhées invalidantes et traitées pour une endométriose de stade II à IV par coeliochirurgie conservatrice plus ou moins endomérectomie. Vingt-quatre mois après ce traitement, une coelioscopie de *second look* a été réalisée chez toutes les patientes. Alors qu'elles concernaient 9 patientes ayant eu une coeliochirurgie seule, aucun cas de récurrence de la maladie n'a été diagnostiqué chez les patientes ayant bénéficié d'une endomérectomie. Admettant le rôle de l'endomètre eutopique dans le développement des récurrences de l'endométriose, ces auteurs préconisent donc son ablation lors de la prise en charge des patientes présentant une endométriose symptomatique et n'ayant plus de projet de conception. D'autres études sont nécessaires pour valider cette option thérapeutique qui représente une alternative intéressante dans la prise en charge des récurrences de l'endométriose.

Le traitement médical des récurrences endométriosiques

Les traitements médicaux sont une alternative possible pour les patientes symptomatiques n'exprimant pas de désir de grossesse. Tous les traitements médicaux classiques (progestatifs, œstroprogestatifs, danazol et analogues de la GnRH) peuvent être utilisés dans le traitement de l'endométriose. Les résultats de leur utilisation sont considérés comme équivalents en termes d'amélioration de la symptomatologie

douloureuse et de la qualité de vie, et en termes de régression des lésions endométriosiques clinique et cœlioscopique. L'efficacité de ces traitements est en grande partie liée à l'hypo-œstrogénie secondaire à la suppression de la biosynthèse ovarienne des œstrogènes. Or cette hypo-œstrogénie est transitoire et expose, à l'arrêt du traitement, à la survenue de récurrences endométriosiques. Cette efficacité réversible des traitements médicaux est illustrée par l'étude de Miller [10]. Il a évalué rétrospectivement les résultats d'un traitement de 6 mois soit par danazol, soit par un analogue de la GnRH, chez 264 patientes présentant une endométriose minime à sévère. Il a observé en moyenne un intervalle libre de récurrence douloureuse de 6,1 mois après traitement par danazol et de 5,2 mois après traitement par un analogue de la GnRH. Ce délai de survenue des récurrences, bien que variable en fonction de la sévérité de la maladie, est apparu dans tous les cas comme très court et décevant. Un meilleur contrôle de la maladie passe donc par l'utilisation possible d'un traitement médical prolongé. Admettant ce principe, plusieurs études se sont spécifiquement intéressées au traitement médical des récurrences endométriosiques.

Quel traitement médical utiliser ?

Les œstroprogestatifs et les progestatifs oraux

Vercellini a évalué l'utilisation d'un œstroprogestatif monophasique faiblement dosé (éthinyloestradiol 0,02 mg et désogestrel 0,15 mg) en administration continue dans le traitement des récurrences endométriosiques postopératoires et qui survenaient malgré une administration cyclique du même œstroprogestatif [18]. Dans cette étude prospective incluant 50 patientes, il a mis en évidence une diminution significative de la fréquence et de la sévérité des dysménorrhées décrites par les patientes dès le 6^e mois consécutif à l'instauration du traitement. L'efficacité de ce traitement peut s'expliquer par l'inhibition du reflux menstruel secondaire à l'aménorrhée induite par une administration continue, mais également par les actions, à la fois suppressives de la prolifération cellulaire et stimulatrices de l'apoptose, exercées par les œstroprogestatifs sur le tissu endométrial [8]. La comparaison de l'utilisation de ce traitement avec celle d'un traitement progestatif seul (acétate de cyprotérone 12,5 mg/j) pour la prise en charge de récurrences endométriosiques postopératoires symptomatiques a fait l'objet d'une étude prospective randomisée [17]. Elle a mis en évidence une équivalence de résultats entre ces deux traitements administrés pendant 6 mois, en termes d'amélioration de la symptomatologie douloureuse et

de la qualité de vie. Ces traitements présentent l'avantage d'une bonne tolérance clinique autorisant leur utilisation prolongée.

Le DIU au lévonorgestrel

Vercellini a évalué, dans une étude prospective portant sur 20 patientes prises en charge pour des dysménorrhées récidivantes après traitement d'une endométriose par chirurgie conservatrice, l'efficacité de la pose d'un dispositif intra-utérin diffusant du lévonorgestrel [16]. Il a observé, après un suivi d'un an, une amélioration significative de la symptomatologie douloureuse. Ce traitement, présentant peu d'effets secondaires et de contraintes, est une alternative intéressante dans la prise en charge des récurrences endométriosiques. La confirmation de son efficacité nécessite cependant la réalisation de nouvelles études incluant un plus grand nombre de patientes avec un suivi plus long.

Les analogues de la GnRH

Hornstein a décrit l'efficacité du traitement par analogue de la GnRH dans les récurrences endométriosiques [6]. Considérant un groupe de 32 patientes prises en charge pour une endométriose récidivante après chirurgie conservatrice suivie d'un traitement de 6 mois par analogues de la GnRH (nafaréline, spray intranasal), il a mis en évidence, malgré un suivi post-thérapeutique très court (3 mois), l'efficacité clinique significative d'un nouveau traitement de trois mois par le même analogue de la GnRH sur la symptomatologie douloureuse. L'efficacité des analogues de la GnRH repose sur différents mécanismes d'action : le blocage de la sécrétion ovarienne des œstrogènes, la réduction de l'activité de l'aromatase (qui entraîne la biosynthèse extra-ovarienne des œstrogènes) et du cytochrome P450 dans les cellules endométriales. Enfin, ils ont un effet direct sur les cellules endométriales en réduisant la prolifération cellulaire et augmentant l'apoptose [9]. Le traitement par analogues de la GnRH peut ainsi permettre un contrôle de la maladie mais expose à un risque élevé de récurrence à l'arrêt du traitement. Or les effets secondaires inhérents à l'hypo-œstrogénie provoquée, dont la perte osseuse, rendent difficile une utilisation prolongée. Visant à réduire ces effets secondaires, l'adjonction d'un progestatif seul, d'une association œstro-progestative ou de tibolone au traitement par un analogue de la GnRH est proposée («*Add Back Therapy*» : ABT). Zupi a évalué l'intérêt de l'utilisation d'une ABT lors d'un traitement par analogues de la GnRH administré pendant un an pour récurrence endométriosique [20]. Trois groupes de patientes ont été comparés : 46 patientes traitées par analogues de la GnRH (leuproréline 11,25 mg/3 mois) associés à une ABT (œstradiol percutané 0,025 mg/j et noréthi-

téron 5 mg/j), 44 patientes traitées par analogues de la GnRH seuls (leuproréline 11,25 mg/3 mois) et 43 patientes traitées par œstrogestatifs (éthinyloœstradiol 0,030 mg/j et gestodène 0,75 mg/j). Les patientes traitées par analogues de la GnRH ont une amélioration significativement plus importante de leur symptomatologie douloureuse que les patientes traitées par œstrogestatifs. Qu'il soit ou non associé à une ABT, le traitement par analogues de la GnRH s'est avéré aussi efficace. La diminution de la densité osseuse, bien qu'existante pour toutes les patientes traitées par analogues de la GnRH, a été significativement moins importante en cas d'administration d'une ABT. L'auteur préconise donc, au vu de ces résultats, l'utilisation des analogues de la GnRH associés à une ABT en première intention du traitement médical des récurrences endométriosiques symptomatiques chez des patientes n'ayant pas de désir de grossesse.

Les inhibiteurs de l'aromatase

L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante. La biosynthèse des œstrogènes se réalise au niveau ovarien mais également au niveau d'autres sites par l'action de l'aromatase. L'aromatase est une enzyme permettant la transformation des androgènes d'origine surrénalienne et de la testostérone, en œstrone et œstradiol. Elle est présente au niveau de nombreux tissus tels que les tissus adipeux, cutanés ou osseux, mais pas au niveau de l'endomètre normal. Elle a cependant été retrouvée à un taux élevé au niveau des lésions endométriosiques et de l'endomètre de patientes présentant une endométriose [13]. La découverte du rôle de l'aromatase au sein même des lésions endométriosiques justifie l'utilisation des inhibiteurs de cette enzyme pour le traitement de l'endométriose. Quelques travaux ont décrit les résultats du traitement par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase chez des patientes suivies pour récurrences endométriosiques après de multiples traitements médicaux et chirurgicaux [1, 13, 15]. Takayama a réalisé la première description de l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase dans le traitement de l'endométriose [15]. Ce traitement (anastrozole 1 mg/j) a été administré pendant 9 mois à une patiente de 57 ans présentant une récurrence endométriosique sévère après hystérectomie non conservatrice. Il a permis la diminution rapide puis la disparition de la symptomatologie douloureuse dès le 2^e mois de traitement et la régression quasi complète des lésions endométriosiques à l'arrêt du traitement. Razzi a observé des résultats comparables chez une patiente de 31 ans traitée pendant 6 mois par un inhibiteur de l'aromatase (létrazole 2,5 mg/j) pour une récurrence endométriosique après hystérectomie non conservatrice [13]. La perte osseuse secondaire à l'hypo-œstrogénie

ENDOMÉTRIOSE RÉCIDIVANTE - STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

provoquée par ce traitement a pu être prévenue dans chacune des études citées par l'adjonction au traitement d'une supplémentation calcique et en vitamine D [1, 13, 15]. Sur une série de 10 patientes non ménopausées, Ailawadi et al. ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'administration, pendant 6 mois, de létrozole (2,5 mg/j) et d'acétate de noréthistérone (2,5 mg/j) associés à une supplémentation calcique et en vitamine D [1]. Ils ont observé une amélioration rapide de la symptomatologie douloureuse et, lors d'une cœlioscopie de *second look* réalisée 2 mois après l'arrêt du traitement, une régression significative des lésions endométriosiques. Chez les patientes non ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase empêchent le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol au niveau de l'hypothalamus et peuvent ainsi induire une stimulation, voire une hyperstimulation ovarienne. Or dans cette étude, la surveillance échographique et biologique mensuelle per- et post-thérapeutique n'a pas décelé d'apparition de kystes ovariens ni aucune augmentation des taux plasmatiques de FSH et de LH. Par ailleurs, aucune perte osseuse significative n'a été constatée pendant le traitement. L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase associés à la prise d'un progestatif semble donc un traitement efficace et non délétère de l'endométriose récidivante chez les patientes non ménopausées. Les premiers résultats obtenus avec l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase semblent prometteurs mais nécessitent leur confirmation par les résultats d'études randomisées comparatives.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL RADICAL DES RÉCIDIVES ENDOMÉTRIOSIQUES

Les récidives endométriosiques survenant après utilisation répétée de traitements médicaux et/ou chirurgicaux conservateurs peuvent justifier la réalisation, chez des patientes n'ayant plus de désir de grossesse, d'une chirurgie radicale.

La question d'une conservation annexielle en cas de chirurgie radicale pour endométriose sévère se pose chez les patientes préménopausées. Une étude rétrospective a comparé deux groupes de patientes non ménopausées traitées par chirurgie radicale et ayant eu, soit une conservation annexielle, soit une castration chirurgicale suivie de l'instauration d'un traitement hormonal substitutif [11]. Elle a mis en évidence que les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie avec conservation annexielle avaient un risque de récurrence symptomatique

six fois plus important (62 % vs 10 %) et un risque de réintervention huit fois plus important (31 % vs 3,7 %) que les patientes sous traitement hormonal substitutif après ovariectomie bilatérale (Tableau III).

Tableau III. Taux de récurrences de l'endométriose après chirurgie non conservatrice

Auteurs	Type d'étude	N	Suivi (mois)	Chir.	THS	Récurrences (%)		Réintervention (%)
						Douleurs	Cliniques ou échographiques	
Namnoum [11]	Prospective	109	48	HTNC HTC	Oui	10	/	3,7
					/	62	/	31
Matorras [7]	Prospective	52 115	45 45	HTNC HTNC	Non	/	0	0
					Oui	/	3,5	2,6

N : nombre de patientes incluses dans l'étude
 Chir : geste chirurgical réalisé
 HTC : hystérectomie totale avec conservation annexielle
 HTNC : chirurgie totale sans conservation annexielle
 THS : traitement hormonal substitutif

Après réalisation d'une hystérectomie totale non conservatrice chez des patientes souvent jeunes, l'instauration d'un traitement hormonal substitutif vise à prévenir les conséquences de la ménopause. Les taux de récurrences décrits après hystérectomie sans conservation annexielle suivie de l'instauration d'un traitement hormonal substitutif sont de l'ordre de 10 % pour les récurrences douloureuses, de 3,5 % pour les récurrences de lésions cliniques ou échographiques et de l'ordre de 3 % pour les récurrences symptomatiques motivant la réalisation d'une chirurgie itérative (Tableau III) [7, 11]. Une étude prospective randomisée a comparé les résultats du traitement chirurgical non conservateur de l'endométriose en fonction de l'administration postopératoire ou non d'un traitement hormonal substitutif [7]. Malgré l'absence de différence significative, le risque de récurrence de l'endométriose est apparu plus important chez les patientes prenant une hormonothérapie substitutive (3,5 %) que chez celles n'en prenant pas (0 %). Par ailleurs, parmi les patientes sous traitement hormonal substitutif, le risque de récurrence était huit fois plus important chez celles traitées pour une endométriose sévère que chez les autres.

CONCLUSION

La récurrence est un événement fréquent dans le suivi des patientes souffrant d'endométriose. La prise en charge de ces récurrences est souvent marquée par une succession de traitements chirurgicaux et médicaux dont les contraintes et souvent le manque d'efficacité à long terme sont difficiles à supporter par la patiente.

L'amélioration de cette prise en charge passe par une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie. Les avancées de la recherche fondamentale ont permis la détection récente, particulièrement au niveau moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques.

La découverte du rôle de l'aromatase dans la biosynthèse extra-ovarienne des œstrogènes, notamment au sein même des lésions endométriosiques, a motivé l'utilisation des inhibiteurs de cette enzyme pour le traitement de l'endométriose. Les résultats des premiers essais cliniques de cette utilisation sont prometteurs [1, 13, 15]. La survie et le développement des implants endométriosiques sont tributaires du développement d'une néovascularisation induite par l'action de facteurs angiogéniques [19]. Ces facteurs, dont le plus connu est le VEGF (« *vascular endothelial growth factor* »), sont une cible potentielle du traitement de l'endométriose. Dans un modèle d'endométriose murine, l'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogénèse a permis une réduction du nombre et de la taille des lésions. Une confirmation de ces résultats en clinique humaine est nécessaire. L'inhibition des métalloprotéinases, enzymes impliquées dans les mécanismes d'adhésion et d'invasion tissulaire de l'endométriose, est une autre voie thérapeutique actuellement à l'étude. Ces nouveaux traitements permettront peut-être une meilleure prévention de l'endométriose récidivante.

Dans l'attente des résultats de ces recherches, quelques règles simples peuvent être formulées: réalisation du traitement chirurgical conservateur en première partie de cycle, sans implication de la voie d'abord chirurgicale (cœlioscopie ou laparotomie) sur l'efficacité thérapeutique, amélioration des résultats de ce traitement par la réalisation d'une endométréctomie chez les patientes n'ayant pas de désir de grossesse, prise en charge médicale possible par l'utilisation de traitements au long cours (analogue de la GnRH associé à une ABT, œstroprogestatifs ou progestatifs) ou par la pose d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel. Enfin, le recours à la chirurgie radicale avec annexectomie associée, non dépourvue d'inconvénients, nécessite une information éclairée de la patiente.

Résumé

Alors que la physiopathologie de l'endométriose est encore mal élucidée, sa capacité à récidiver malgré un traitement chirurgical, médical ou médico-chirurgical bien conduit est importante. Le traitement de l'endométriose récidivante, avec des options chirurgicales ou médicales, diffère peu de celui de l'endométriose primaire. Son choix est déterminé pour chaque patiente par l'histoire et la symptomatologie de la maladie.

L'efficacité de la chirurgie conservatrice itérative pour endométriose récidivante est indépendante de la voie d'abord chirurgicale utilisée (cœlioscopie ou laparotomie), mais est améliorée par le choix de la date opératoire (première partie de cycle) et par la réalisation, chez les patientes sans désir de grossesse, d'une endoméctomie associée. Bien que permettant l'obtention d'une grossesse spontanée dans 20,5 à 54% des cas, son indication est contestée chez les patientes infertiles, certains préconisant d'emblée le recours aux techniques de procréation médicalement assistée. En l'absence de désir de grossesse immédiat, une prise en charge médicale peut permettre, au moins à court ou moyen terme, un traitement efficace de l'endométriose récidivante. Elle est possible soit par l'utilisation de traitements médicaux prolongés (progestatifs, œstroprogestatifs ou analogues de la GnRH associés à une «add back therapy») ou par la pose d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel. En cas d'échec des traitements conservateurs chirurgicaux ou médicaux, la chirurgie radicale permet un traitement efficace de l'endométriose récidivante. Son efficacité est améliorée par la réalisation d'une annexectomie associée. L'instauration consécutive d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause n'est pas contre-indiquée mais augmente, notamment en cas d'antécédent d'endométriose sévère, le risque de nouvelles récives.

L'amélioration de la prise en charge de l'endométriose récidivante passe par une meilleure compréhension de sa physiopathologie et implique un traitement initial bien conduit. Les avancées de la recherche fondamentale permettent le développement actuel de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de l'aromatase, les anti-angiogéniques ou les inhibiteurs des métalloprotéinases.

Bibliographie

1. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81(2): 290-296.
2. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, Cicinelli E, Pelosi E, Flamigni C, Cincinelli E. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod* 2001; 16(12): 2676-2679.
3. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, Vignali M. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2271-2274.
4. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1991; 77(3): 421-424.
5. Cheewadhanaraks S. Comparison of fecundity after second laparotomy for endometriosis to in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(4): 361-366.
6. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry K, Buttram VC Jr, Heinrichs LR, Soderstrom RM, Steinberger E, Lin JS. Retreatment with nafarelin for recurrent endometriosis symptoms: efficacy, safety, and bone mineral density. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1013-1018.
7. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 303-308.
8. Meresman GF, Auge L, Baranao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77(6): 1141-1147.
9. Meresman GF, Bilotas M, Buquet RA, Baranao RI, Sueldo C, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 80 Suppl 2: 702-707.
10. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP, Surrey E, Malinak LR, Moghissi K. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*, 1998 70(2): 293-296.
11. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 898-902.
12. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65(4): 791-795.
13. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004; 111(2): 182-184.
14. Schweppe KW, Ring D. Peritoneal defects and the development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 763-766.
15. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69(4): 709-713.
16. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72(3): 505-508.
17. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77(1): 52-61.
18. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 560-563.
19. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and

DESCAMPS & COLL.

aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet
Gynaecol 2004; 18(2): 177-200.

20. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F,

De Vivo B, Exacustos C, Sorrenti G. Add-back
therapy in the treatment of endometriosis-associated
pain. Fertil Steril 2004; 82(5): 1303-1308.