

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

ANNEE 1991

THESE n° 165

PHYSIOPATHOGENIE DE L'ENDOMETRIOSE
EXTRA-GENITALE

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 4 Octobre 1991

par

Marie-Claire VIGNERON
Née le 28 Mars 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO..... Président
Monsieur le Professeur BAUDET..... Juge
Monsieur le Professeur CHRISTIDES..... Juge
Monsieur le Professeur GERMOUTY..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

CRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse

A mes parents,
A Marie-Georgette,
A Michel et Aurélien,

Avec tout mon amour.

A Frédérique,

Qu'elle réussisse brillamment
dans la voie qu'elle a
choisie.

Une grande carrière médicale
l'attend,
j'en suis persuadée.

A Mireille et Joannes,
A toute ma famille,
A mes amis.

A notre Président de Thèse,

Mr le Professeur CATANZANO
Professeur des Universités d'Anatomie-Pathologique
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter la
la présidence de cette thèse.
Permettez-nous de vous témoigner notre
très respectueuse et profonde
reconnaissance.

A Mr le Professeur CHRISTIDES,

Professeur des Universités de Chirurgie thoracique
et cardio-vasculaire
Chirurgien des hôpitaux

Vous nous avez reçue dans votre service
pendant un semestre, au cours duquel
votre aide et vos conseils nous ont été
un précieux enseignement.
Vous nous faites l'honneur de participer
au jury de cette thèse.
Qu'elle soit le témoignage de notre très
sincère gratitude.

A Mr le Professeur BAUDET,
Professeur des Universités de Clinique obstétricale
et gynécologie
Gynécologue accoucheur des hôpitaux
Chef de service

A Mr le Professeur GERMOUTY,
Professeur de Universités de Pneumologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions de nous faire
l'honneur d'accepter de juger notre
travail.
Puissiez-vous trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance.

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I - LOCALISATIONS ECTOPIQUES RAPPORTEES DANS LA
LITTERATURE

CHAPITE II - RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

CHAPITRE III - LA NOTION DE TERRAIN, LES FACTEURS DE RISQUES

CHAPITRE IV - LES THEORIES PHYSIOPATHOGENIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION

L'endométriose est définie par la présence d'îlot(s) de muqueuse utérine, hétérotopique(s) identique(s) à la muqueuse endo-utérine.

RIDLEY rapporte qu'il aurait été retrouvé dès 1600 avant l'ère chrétienne, des écrits égyptiens décrivant parfaitement des lésions de type endométriosique.

Le Groupe d'Etude de l'Endométriose, en France, définit l'endométriose comme "une maladie caractérisée par l'implantation de l'endomètre à distance". "Lorsque cette migration se situe en dehors du muscle utérin, il s'agit d'une endométriose externe, l'existence d'une endométriose interne située dans le muscle utérin lui-même, se définit comme une adénomyose".

Seule l'histologie donne le diagnostic : au sein d'un stroma de type endométrial, il existe des tubes glandulaires à cellules cylindriques.

Chapitre I

LOCALISATIONS ECTOPIQUES

dans la LITTERATURE

L'endométriose est une affection relativement fréquente. Elle toucherait 1 % des femmes. Lors des coelioscopies ou des laparotomies, elle serait notée dans 10 à 20 % des cas, d'après VARANGOT (77). Elle se rencontrerait avec une fréquence d'environ 20 % sur les pièces d'hystérectomies, d'après DE BRUX. L'endométriose interne ou adénomyose représenterait 40 % des endométrioses. L'endométriose externe décomposerait ses 60 % en :

- * 25 % pour les localisations tubaires et ovariennes,
- * 15 % pour les localisations péritonéales pelviennes,
- * 10 % pour le recto-sigmoïde,
- * 3 % pour la cloison recto-vaginale.
- * puis viennent les ganglions lymphatiques pelviens, iliaques, mésentériques et inguinaux, d'après NACHURY (57).

On peut citer dans les localisations beaucoup plus rares :

- * cicatrice de laparotomie,
- * uretère ,
- * vessie,
- * vagin,
- * col utérin,
- * vulve,
- * intestin grêle,
- * appendice,
- * ombilic.

et dans les localisations exceptionnelles :

- * peau (en dehors des cicatrices),
- * rein,
- * membres,
- * plèvre,
- * poumon,
- * coeur,
- * surrénale,
- * une localisation sur une persistance du canal de Nück,
- * cerveau,
- * pancréas,
- * gaine du nerf sciatique.

Les caractères les plus fréquents des symptômes faisant suspecter une endométriose sont :

- * la survenue au moment des règles,
 - * leur caractère récidivant lors des menstruations,
 - * l'absence de symptôme en dehors des périodes menstruelles,
 - * leur habituelle rémission pendant la grossesse,
 - * leur régression, voire leur guérison grâce aux mesures supprimant la fonction ovarienne,
 - * l'arrêt fréquent après la ménopause,
- tout en sachant qu'aucun de ces caractères n'est constant.

Nous nous attarderons sur la description de quelques localisations extra-génitales hautes :

I - L'ENDOMETRIOSE PLEURO-PULMONAIRE

(environ 150 cas publiés) ; elle peut schématiquement être scindée en 2 groupes :

- * l'endométriose pleurale et diaphragmatique provoquant pneumothorax et hémithorax

- * l'endométriose pulmonaire, touchant le parenchyme pulmonaire ou les bronches, qui se manifeste par des hémoptysies cycliques, ou parfois découverte lors de radiographies thoraciques qui montrent des nodules pulmonaires asymptomatiques.

Si on classe les symptômes ou occasion de découverte par ordre de fréquence, nous avons d'après CROMBET (13) :

- * le pneumothorax cataménial,
- * les hémoptysies cataméniales,
- * l'hémithorax cataménial,
- * le(s) nodule(s) pulmonaire(s) asymptomatique(s) de découverte radiologique.

a) Le pneumothorax cataménial :

L'âge moyen de survenue serait entre 30 et 40 ans ; seulement 1/3 de ces femmes seraient atteintes d'endométriose pelvienne certaine, mais le nombre moyen d'enfants par femme est identique à la population générale.

Ce pneumothorax est spontané, récidivant et survient seulement au début des règles, mais ne se manifeste pas forcément lors de chaque cycle.

Il n'y a généralement pas d'effusion pleurale associée.

Il est localisé à droite dans 95 % des cas.

b) L'hémoptysie cataméniale :

Elle est due soit à une endométriose bronchique proprement dite, soit intra-pulmonaire avec existence d'une communication avec une bronchiole adjacente permettant le passage du sang au moment du flux menstruel.

L'âge moyen de survenue se situe entre 25 et 45 ans. Peu de ces femmes atteintes ont une endométriose pelvienne associée évidente. Elles n'ont pas de problèmes de conception, certaines étaient sous contraceptifs oraux inhibiteurs de l'ovulation au moment des épisodes.

Il n'y a pas de localisation préférentielle : les lésions sont vues à droite comme à gauche, voire même bilatérales, diffuses...

Un fait important à considérer : la plupart des patientes ont subi auparavant un ou plusieurs gestes chirurgicaux au niveau de la sphère génitale (hystérectomie, dilatation, curetage, césarienne, avortement).

c) L'hémithorax cataménial :

L'âge moyen de survenue serait entre 23 et 42 ans. Seul le côté droit a été concerné dans les publications. L'épanchement pleural (comme le pneumothorax et l'hémoptysie) survient pendant la menstruation. Toutes les patientes ont une endométriose pelvienne étendue et les 2/3 environ présentent une ascite hémorragique.

Les épanchements pleuraux varient du simple comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit à l'envahissement de plus de 75 % de l'hémithorax droit. Les 2/3 des patientes sont nullipares et certaines ont des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale.

d) Le(s) nodule(s) asymptomatique(s) :

Très peu fréquent. Il touche des femmes de 30 à 55 ans, multipares, qui ne sont pas atteintes d'endométriose pelvienne, mais qui ont des antécédents de chirurgie pelvienne. Il ne varie pas avec le cycle menstruel. Le poumon droit semble plus fréquemment touché.

II - LES LOCALISATIONS VAGINALES, VULVAIRES ET PERINEALES DE L'ENDOMETRIOSE :

Bien que d'un accès théoriquement très aisé, ces cas ne commencent à être décrits que depuis une vingtaine d'années.

On peut distinguer 2 groupes de lésions :

a) Les lésions de cicatrisation :

Les auteurs incriminent divers traumatismes loco-régionaux à l'origine :

. pendant la grossesse et le post-partum :

* l'épisiotomie de loin le cas le plus fréquent, cité par la plupart des auteurs comme facteur étiologique (souvent liée aux manoeuvres d'extraction foetale, autre cause favorisante). SCOTT et TE LINDE (68) évoquaient le retard de cicatrisation compliqué parfois d'infection qui pourrait favoriser la greffe ;

* les déchirures obstétricales (en voie de disparition depuis l'épisiotomie prophylactique) ;

* césarienne ;

* les incisions ou les perforations d'utérus gravide ;

* les extractions instrumentales (micro-traumatismes) ;

* les manoeuvres endo-utérines ;

* le curetage en post-partum.

. en dehors de la grossesse :

* la petite chirurgie, d'autant plus volontiers qu'elle est septique, pratiquée juste avant les règles, ou que la cicatrisation est prolongée ;

* la chirurgie réglée : hystérectomie vaginale, cure de prolapsus, périnéorrhaphie (lésion souvent sur la tranche vaginale elle-même).

* les brûlures plastiques et les brûlures chimiques.

On notera la grande période de latence entre le traumatisme causal et la symptomatologie de découverte :

- * de quelques mois à 14 ans pour PRINCE et ABRAMS,
- * de 4 mois à 16 ans pour TORNQUIST
- * 2 mois à 27 ans pour les cas de BRINCKMANN et GANDAR.

b) Les lésions de propagation,

notamment au niveau du vagin où le tissu vaginal est envahi par une lésion endométriosique intra-pelvienne habituellement volumineuse (elles touchent surtout le cul-de-sac postérieur ou latéral).

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont :

* La dyspareunie : superficielle dans les localisations vulvaires, profonde dans les localisations vaginales, elle peut être permanente mais est le plus souvent cyclique, exacerbée en période périmenstruelle, à prédominance post-menstruelle.

* Un gonflement local d'évolution cyclique (vulve, périné).

* Des douleurs locales spontanées rythmées par le cycle.

* Des métrorragies provoquées en période post-menstruelle immédiate.

* Pseudo-menstruations après hystérectomie totale.

A l'examen, la lésion est le plus souvent unique, d'aspect extrêmement variable (kyste, infiltrat, tissu scléreux et même végétations saignant au contact...)

III - L'ENDOMETRIOSE CICATRICIELLE

Elle se développe dans la majorité des cas sous la région ombilicale et après ouverture de l'utérus. On pense qu'environ 50 % des cas surviennent sur cicatrice de césarienne.

La clinique se résume en général à des phénomènes douloureux au niveau de la cicatrice, rythmés par les règles, ou à une pesanteur, ou bien un prurit intermittent.

L'examen retrouve une tuméfaction d'aspect et couleur variables selon sa profondeur, la peau en surface ne subit aucune modification ; l'endométriose pelvienne simultanée n'existerait que dans 20 à 30 % des cas.

IV - L'ENDOMETRIOSE OMBILICALE

Elle se développe sous la forme d'un nodule le plus souvent.

Le motif de consultation est soit une tuméfaction cyclique, des douleurs locales ou un écoulement sanglant, contemporain des règles, voire un simple prurit local.

V - L'ENDOMETRIOSE DIGESTIVE

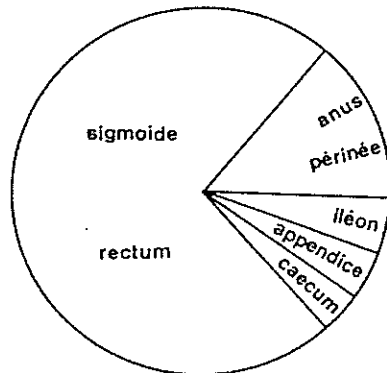
Elle représenterait, tous sites confondus, entre 1,2 % selon GRAY, et 12 % selon MACAFFEE et FRIEDMANN (54), des localisations d'endométriose.

Elle est donc relativement fréquente.

Parmi celles-ci, la localisation la plus fréquente, d'après l'étude de TEDESCHI (73) se situe au niveau du recto-sigmoïde (70 % des cas), puis viennent les localisations recto-vaginales (13,5 %), iléales et iléo-coecales (3,6 %), appendiculaires (3 %).

MACAFEE (54) rapporte des fréquences similaires :

- * haut rectum et sigmoïde : 73 %,
- * iléon proche de la valvule de Bauhin : 7 %,
- * appendice : 3 %,
- * caecum : 3 %,
- * jéjunum,)
- * diverticule de Meckel, (exceptionnelles
- * grand épiploon.)



Fréquences comparées des localisations intestinales de l'endométriose ; schéma dessiné d'après Macafée

L'âge de prédilection se situe entre 35 et 45 ans, mais des lésions évoluant après la ménopause naturelle ou artificielle ne sont pas exceptionnelles.

Les manifestations cliniques de l'endométriose digestive sont variées. ERNY (22) distingue :

- * une forme latente, découverte à l'occasion d'une laparotomie (de loin la plus fréquente),

- * un état sub-occlusif,

- * un syndrome abdominal aigu : occlusion, appendicite, hémopéritoine,

- * une symptomatologie douloureuse gynécologique assortie à une note digestive cyclique,

- * enfin, plus rarement, une hémorragie digestive, une tumeur abdominale, une perforation intestinale.

Elle prend plusieurs aspects anatomiques :

* la forme superficielle infiltre la séreuse par des implants nodulaires en respectant les autres tuniques. Elle se développe volontiers au contact des foyers gynécologiques. Les phénomènes inflammatoires cycliques et la fibrose cicatricielle organisent progressivement des magmas d'anses intestinales ou des brides adhérentielles autour de ces lésions ;

* la forme profonde envahit les couches musculaires en respectant toutefois la muqueuse intestinale. Elle s'y organise sous la forme d'une tuméfaction souvent volumineuse, l'endométriome ;

* une forme évoluée, cicatricielle, qui répond aux endométrioses anciennes ou aux endométrioses post-ménopausiques. Son aspect macroscopique a perdu sa spécificité et le processus de sclérose rétractile, accolant les viscères digestifs, y prend toute son importance.

VI - LES ENDOMETRIOSES DU TRACTUS URINAIRE :

DOCKERTY (19) considère qu'elles représentent 1 % de toutes les endométrioses.

* L'atteinte vésicale est la plus fréquente ; elle est le plus souvent révélée par une hématurie, une douleur sus-pubienne, une tuméfaction, une infection urinaire basse. L'atteinte peut être séreuse superficielle ou au niveau de l'épithélium vésical.

* L'atteinte de l'uretère est plus rare. Elle est souvent découverte dans un tableau de pyélonéphrite avec hématurie cyclique.

* L'atteinte rénale est exceptionnelle. Les symptômes de découverte sont douleurs lombaires et hématurie.

VII - Un cas d'ENDOMETRIOSE CARDIAQUE a été décrit par FELSON, Mc GUIRE et WASSERMAN (24). Nous le résumons brièvement :

En Août 1951, une femme de 46 ans bénéficie d'une hystérectomie interannexielle avec conservation du col pour leiomyofibrome utérin.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire décèle une endométriose stromale (c'est-à-dire sans composant épithélial glandulaire).

L'électrocardiogramme était normal.

En Décembre 1954, à l'occasion de spotting, une endométriose stromale du col fut découverte ; une castration radiothérapique fut effectuée.

A cette période, la patiente se plaignit de dyspnée occasionnelle à l'effort apparue quelques mois plus tôt. A partir de cette date, se constitua progressivement un tableau d'hypertension de l'artère pulmonaire puis d'insuffisance cardiaque de plus en plus sévère l'obligeant à une vie très sédentaire.

A noter qu'une thérapie par oestogène (Prémairin * : 2,5 mg/jour) fut instituée pendant cette période puis arrêtée en raison d'un rebond de l'endométriose colpovaginale.

En Novembre 1956, la patiente fut ré-admise à l'hôpital pour dyspnée et douleurs pleurales droites. Sa tension artérielle était à 95/80mm de mercure, son pouls à 104/mn ; une insuffisance tricuspidiennne s'était ajoutée au tableau.

La radioscopie révéla l'absence de contraction d'un segment localisé le long du bord gauche du coeur. L'électrocardiogramme notait une déviation axiale droite. L'état de la patiente était tel que des syncopes survenaient pour des efforts minimes, comme un changement de position dans son lit.

Elle décède le 28 Décembre.

A l'autopsie le coeur pesait 560 g et la paroi du ventricule droit était nettement hypertrophiée. Son contour externe était altéré par une masse tumorale molle, jaunâtre, s'élevant 1,5 cm au-dessus de la surface antérieure de l'épicarde, sur 7 cm. Un tissu néoplasique spongieux s'étendait du septum inter-ventriculaire dans le ventricule droit, formant une masse de 9 cm x 2 cm qui remplissait la chambre. Le tronc de l'artère pulmonaire était aussi rempli par une masse mobile en forme de doigt, en continuité avec la lésion ventriculaire. La tumeur avait aussi envahi la paroi du ventricule droit pour s'étendre à la surface épicaordique.

Le ventricule gauche envahi à partir du septum interventriculaire, l'était à un moindre degré. La texture de la lésion variait, elle était compacte et fibreuse par endroits, gélatineuse ou spongieuse ailleurs. Le tissu semblait dissocier et s'insinuer entre les fibres myocardiques plutôt que les remplacer. Le ventricule gauche était relativement petit à cause du déplacement du septum interventriculaire.

L'examen histologique retrouva les mêmes lésions d'endométriose stomale au niveau du coeur, du col utérin et du vagin. Aucune autre localisation ne fut trouvée.

VIII - GRABB, CARR, GOODMAN et Coll. (29) ont décrit un cas d'ENDOMETRIOSE HEPATIQUE chez une femme de 21 ans se plaignant de douleurs épigastriques depuis 1 an. Il n'existait aucune notion de rythme avec les cycles menstruels, pas de dysménorrhée.

L'examen clinique révélait une grosse masse sensible du quadrant supérieur droit de l'abdomen dépassant le rebord costal.

Le bilan hépatique montrait des phosphatases alcalines à 183 (normale : 30 à 110), des SGOT à 67 (normale de 1 à 50) et des SGPT à 101 (normale entre 1 et 53).

Un scanner sans et avec injection fut réalisé : il montra une lésion kystique du lobe gauche du foie avec une paroi mince et lisse prenant bien le contraste.

L'échographie du foie montra une masse kystique de 13,5 x 12 x 9,5 cm, principalement dans le lobe gauche mais s'étendant un peu dans le lobe droit. Des septas furent notés sur la face supéro-postérieure du kyste et de faibles échos furent vus à l'intérieur du kyste.

L'angiographie démontra une large masse avasculaire.

Lors de l'intervention, le liquide fut d'abord aspiré, fournissant un liquide séreux, puis oté.

L'examen anatomopathologique révéla que la paroi du kyste contenait partiellement des glandes endométriales et des éléments du stroma, une fibrose extensive et de petites portions de tissu hépatique avec une prolifération de canaux biliaires fut aussi noté

IX - S. DAS GUPTA (16) rapporte un cas d'ENDOMETRIOME au niveau du POUCE GAUCHE.

Il s'agissait d'une femme de 42 ans, consultant pour douleurs et saignement au niveau du pouce gauche, contemporains de ses menstruations. Les premiers symptômes étaient apparus vers la puberté. Elle avait eu 11 enfants sans problème, puis avait bénéficié d'une stérilisation tubaire.

A l'examen du pouce gauche, l'auteur observait une région de couleur unie, chocolat, de 2 cm x 1,5 cm, saillant au sommet du pouce. Cette tumeur était de consistance ferme, non compressible et ne saignait pas à la pression.

L'examen gynécologique ne révéla pas d'anomalie.

Cette région fut excisée.

L'examen histologique montra un tissu prolifératif avec une hyperplasie kystique et des glandes endométriales formées de grandes colonnes d'épithélium entourées par du tissu endométrial.

Il n'y a pas eu de récurrence.

Chapitre II

RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

INTRODUCTION

Une semaine après la fécondation, le blastocyste en est au stade de morula.

Au cours de la 2ème semaine du développement, à la face inférieure du bouton embryonnaire, se différencient l'ectoblaste et l'entoblaste, alors que l'oeuf s'enfonce dans l'endomètre.

Au début de la 3ème semaine, survient un phénomène fondamental : la gastrulation, c'est-à-dire la mise en place du 3ème feuillet de l'embryon : le chordo-mésoblaste.

La mise en place du chordo-mésoblaste se fait par un processus de migration cellulaire : les cellules ectoblastiques glissent en profondeur au niveau de la ligne primitive.

A la fin de la gastrulation, les 3 feuillets fondamentaux sont en place : chacun d'eux va donner naissance à des tissus plus ou moins spécialisés qui seront, par la suite, associés de diverses façons pour former des organes ou appareils. Grossièrement, l'ectoblaste est à l'origine du tissu nerveux et de l'épiderme, le mésoblaste donnera naissance au squelette, aux muscles, au tissu conjonctif, à l'appareil circulatoire, à l'appareil rénal ; l'entoblaste lui, donnera les glandes digestives, l'épithélium digestif, l'épithélium respiratoire.

Ceci est évidemment très schématique : en effet tout organe définitif comprend des dérivés d'au moins 2, sinon des 3 feuillets embryonnaires.

Nous nous attacherons à l'évolution du mésoblaste.

A - LE MESOBLASTE : SA FORMATION, SON EVOLUTION

A la fin de la 3ème semaine, le chordo-mésoblaste comprend :

* l'ébauche chordale qui représente le squelette axial de l'embryon ;

* le mésoblaste qui se différencie en 3 parties distinctes, comme le montrent les coupes transversales (Cf. : pages suivantes) :

---> la pièce para-axiale qui va se segmenter pour constituer les somites ;

---> le mésoblaste intermédiaire qui met temporairement en connexion la pièce para-axiale et la lame latérale ;

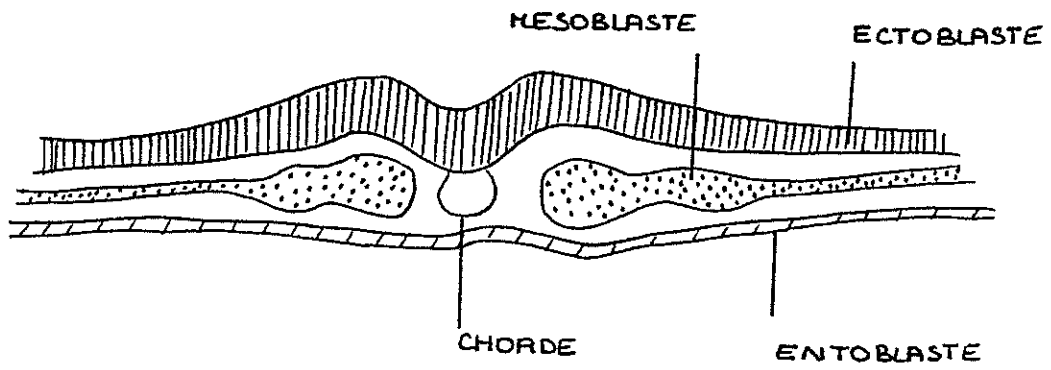
---> la lame latérale qui va se cliver en somatopleure et splanchnopleure bordant le coelome interne.

Nous allons voir l'évolution de chacune de ces 3 parties du mésoblaste.

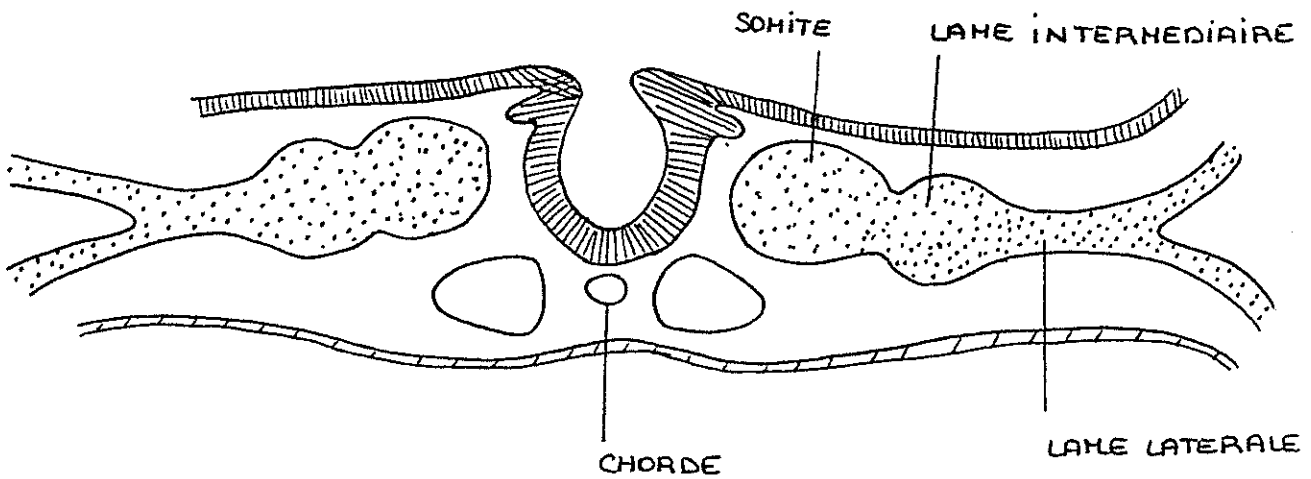
1 - Le mésoblaste para-axial :

A la fin de la 3ème semaine, le mésoblaste para-axial, situé de chaque côté du tube neural, se segmente en massifs métamérisés de cellules épithélioïdes : les somites.

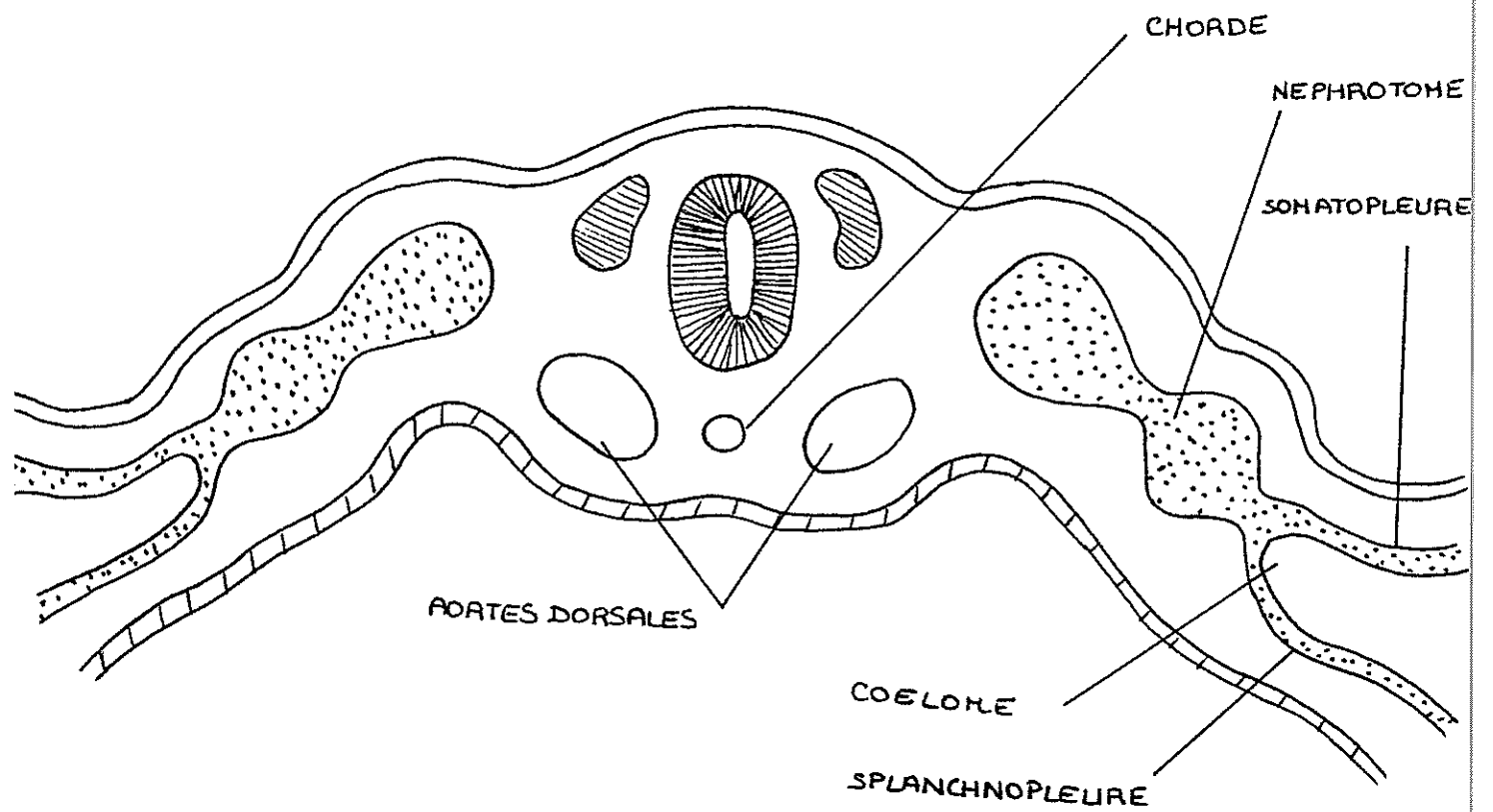
La 1ère paire de somites naît dans la région céphalique de l'embryon et de là, les somites suivantes s'isolent en direction crânio-caudale jusqu'à la fin de la 5ème semaine, date à laquelle il existe environ 42 à 44 paires de somites.



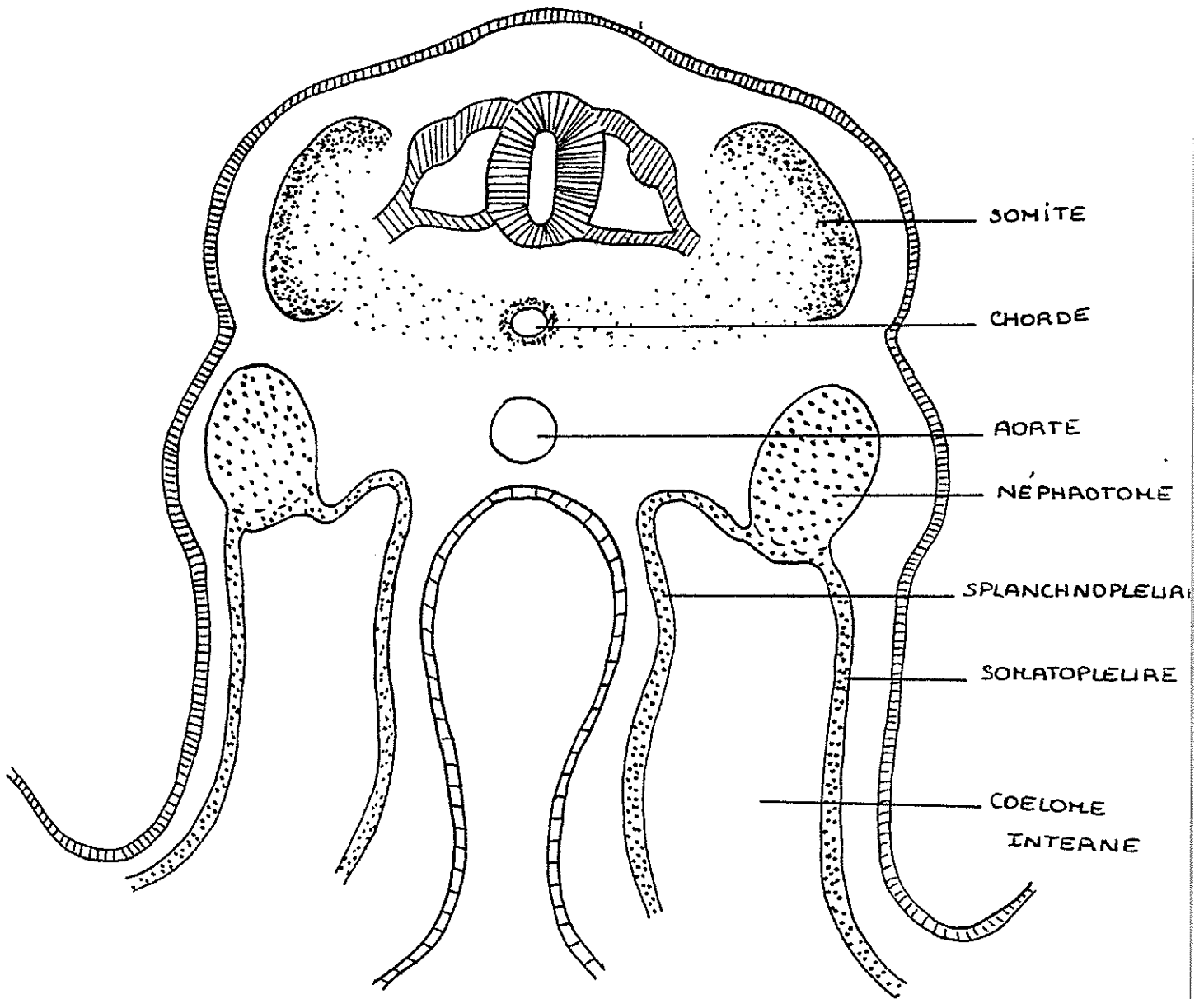
EMBRYON HUMAIN VERS LE 18^e JOUR



EMBRYON HUMAIN VERS LE 19^e JOUR



EMBRYON HUMAIN VERS LE 21^e JOUR



EMBRYON HUMAIN VERS LE 26^e JOUR

Différenciation du somite :

Vers le début de la 4ème semaine, les cellules épithélioïdes qui constituent les parois médiane et ventrale du somite présentent des signes de haute activité proliférative. Elles perdent peu à peu leur forme épithéliale, deviennent polymorphes et migrent en direction de la corde dorsale.

Ces cellules, dont l'ensemble constitue le sclérotome, forment un tissu lâche que l'on appelle le mésenchyme ou tissu conjonctif jeune. L'une des caractéristiques principales des cellules mésenchymateuses est leur haut pouvoir de différenciation. Elles peuvent se transformer en fibroblastes, chondroblastes ou ostéoblastes.

La paroi du somite, après migration du sclérotome, constitue le dermomyotome. Elle donne naissance à une nouvelle couche de cellules par sa face interne : le myotome. Chaque myotome fournit les éléments cellulaires du segment métamérique correspondant. Après formation du myotome, les cellules somitiques restantes se dispersent sous l'ectoblaste sus-jacent. Elles vont former le derme et le tissu sous-cutané.

Le mésoblaste para-axial est donc à l'origine de la formation :

- * des os,
- * du cartilage,
- * du derme et des tissus sous-cutanés,
- * des muscles striés et lisses,
- * du tissu conjonctif,
- * des cellules sanguines,
- * des cellules des lymphatiques.

2 - Le mésoblaste intermédiaire :

Ce tissu, qui unit de façon transitoire le mésoblaste para-axial à la lame latérale se différencie d'une toute autre façon.

Dans les régions cervicale et thoracique supérieure, il forme des amas cellulaires segmentés de façon métamérique : les futurs néphrotomes.

Dans les régions plus caudales, il forme une masse non segmentée, que l'on appelle le cordon néphrogène. Les unités sécrétoires du système urinaire se forment plus tard à partir de cette pièce intermédiaire du mésoblaste.

3 - La lame latérale :

Elle se creuse de petites cavités intercellulaires qui confluent ensuite. Elle se clive ainsi en 2 couches :

---> l'une double l'entoblaste, et se continue avec la splanchnopleure extra-embryonnaire recouvrant le lécithocèle : c'est la splanchnopleure intra-embryonnaire qui donnera essentiellement les tuniques musculaire et conjonctive des viscères du tronc.

---> l'autre, double l'ectoblaste et se continue avec la somatopleure extra-embryonnaire recouvrant l'amnios ; c'est la somatopleure intra-embryonnaire qui participe à la constitution des parois latérales et ventrale du tronc.

Entre les deux feuilletts de la lame latérale, apparaît une cavité qui prolonge le coelome extra-embryonnaire : c'est le coelome interne.

Au début, les 2 coelomes internes droit et gauche, communiquent largement avec le coelome externe. Ultérieurement, cette communication disparaît, et la cavité coelomique forme alors un vaste espace intra-embryonnaire qui s'étend de la région thoracique à la région pelvienne.

La portion thoracique et la portion abdominale du coelome sont temporairement en communication par les gouttières pleuro-péricardo-péritonéales situées de part et d'autre de l'intestin antérieur.

Chez l'adulte, le coelome interne donnera :

---> la cavité péricardique qui contient le coeur ;

---> les 2 cavités pleurales qui contiennent les
poumons ;

---> la cavité péritonéale qui contient les viscères
sous-diaphragmatiques.

La cloison située entre les cavités thoracique et abdominale est constituée par le diaphragme. Celle qui sépare les cavités péricardique et pleurales est constituée par la membrane pleuro-péricardique.

Le diaphragme :

Le plus important des éléments entrant dans la constitution du diaphragme est le septum transversum (lame de mésoblaste). A cette époque, il existe une large communication entre les cavités thoracique et abdominale de part et d'autre de l'intestin. Ces communications constituent les gouttières pleuro-péritonéales.

Peu après leur formation, les bourgeons pulmonaires envahissent les gouttières pleuro-péritonéales. Ces bourgeons se développent rapidement, ne trouvant bientôt plus la place nécessaire à leur expansion dans les gouttières.

Ils repoussent alors la paroi en direction dorsale et latérale.

En direction ventrale et latérale, l'expansion se fait en dehors du plan de la crête pleuro-péricardique, que forment la veine cardinale commune et le nerf phrénique.

Les gouttières pleuro-péricardo-péritonéales qui, progressivement, vont contenir la plus grande partie des poumons, forment alors les cavités pleurales primitives.

En direction caudale, l'expansion des gouttières phréno-péricardo-péritonéales est limitée par un repli falciforme, le repli péritonéo-pleural. Vers la 6ème semaine, ce repli vient fusionner avec le méso-oesophage et le septum transversum. Ainsi se forment les membranes pleuro-péritonéales qui ferment la communication entre la portion thoracique et la portion abdominale du coelome interne.

Puis, l'expansion des cavités pleurales dans le mésenchyme pariétal se poursuit, de telle sorte qu'un bourrelet périphérique apparaît autour de la membrane pleuro-péritonéale.

Membranes pleuro-péricardiques :

La partie thoracique du coelome est divisé en cavités péricardiques et pleurales par les membranes pleuro-péricardiques.

Lors de l'expansion des cavités pleurales primitives, le mésoblaste pariétal se divise en 2 parties :

- 1) la paroi thoracique définitive,
- 2) la membrane pleuro-péricardique, fine membrane mésoblastique qui contient la veine cardinale commune et le nerf phrénique.

Par la suite, la migration descendante du coeur et le déplacement du sinus veineux attirent les canaux de Cuvier vers la ligne médiane et les replis pleuro-péricardiques les suivent à la manière d'un méso.

Ils vont, en définitive, fusionner avec le mésocarde dorsal, divisant ainsi la cavité thoracique en une cavité péricardique et 2 cavités pleurales définitives.

Chez l'adulte, la membrane pleuro-péricardique formera le péricarde fibreux.

En conclusion :

Le coelome interne est à l'origine de la formation des cavités péricardique, pleurales et péritonéale.

Il participe également à la formation des canaux et organes génitaux et urinaires.

B - FORMATION DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

a) Développement de l'appareil génital au stade indifférencié :

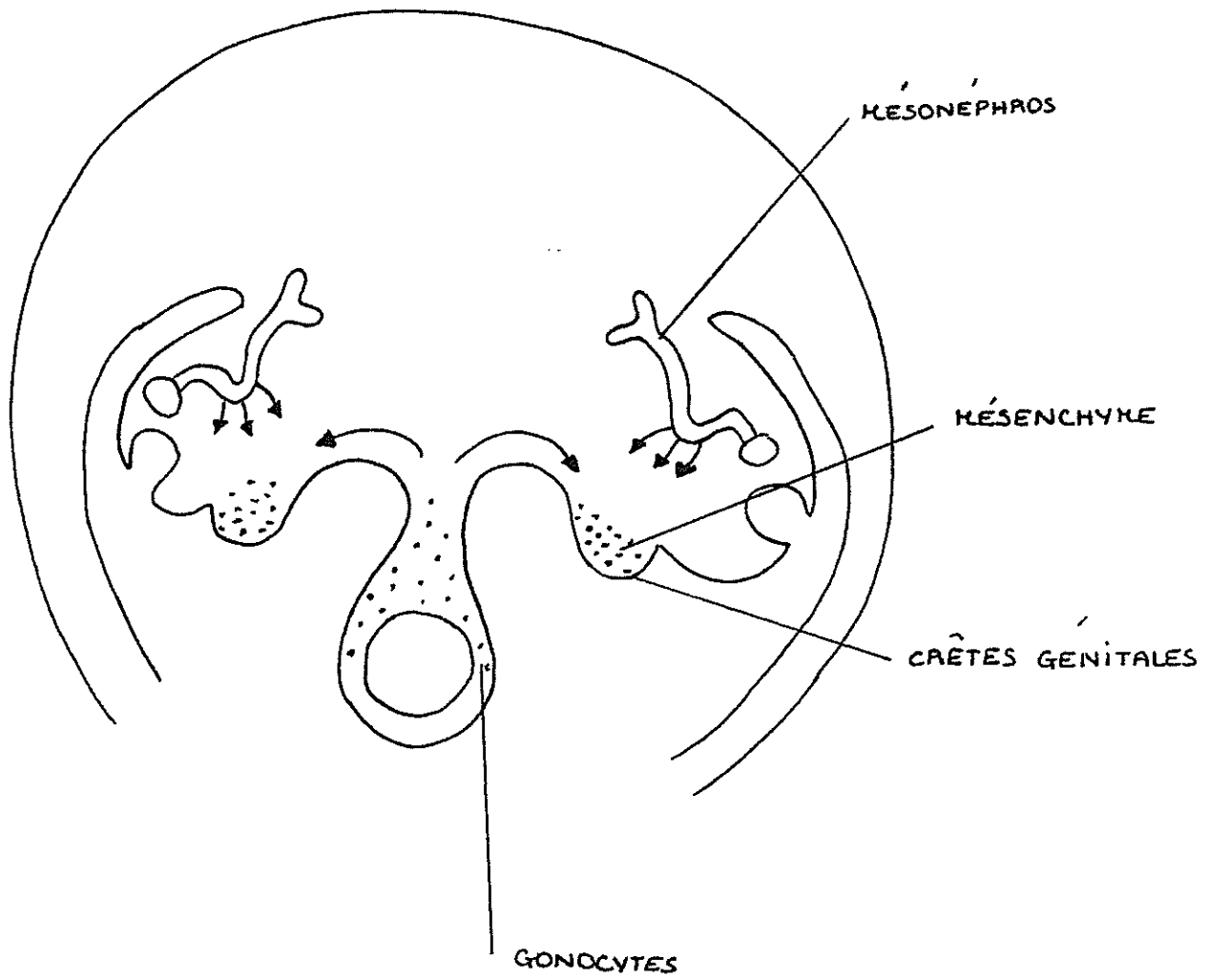
I - Développement de la gonade indifférenciée :

1) Apparition des gonocytes primordiaux à la 3ème semaine dans le mésenchyme extra-embryonnaire qui recouvre la paroi du lécithocèle près de l'allantoïde.

2) Apparition des crêtes génitales à la fin de la 4ème semaine, par prolifération centrifuge, à partir de la face ventrale du mésonéphros et du mésenchyme voisin. Cette prolifération soulève l'épithélium de la paroi coelomique qui fait saillie de part et d'autre du méso dorsal. La participation de la paroi coelomique elle-même à la constitution de la crête génitale est considérée comme probable, induite par les cellules sous-jacentes. L'ensemble, constitué par les cellules de l'épithélium coelomique, les dérivés mésonéphrotiques et des éléments mésenchymateux, est appelé le blastème somatique de la gonade.

3) Migration des gonocytes primordiaux à la 5ème semaine, le long du méso dorsal vers les crêtes génitales.

4) Constitution de la gonade indifférenciée vers la 6ème semaine.



COUPE TRANSVERSALE PASSANT PAR LES CRÊTES GÉNITALES
À LA 5^{ème} SEMAINE DU DÉVELOPPEMENT

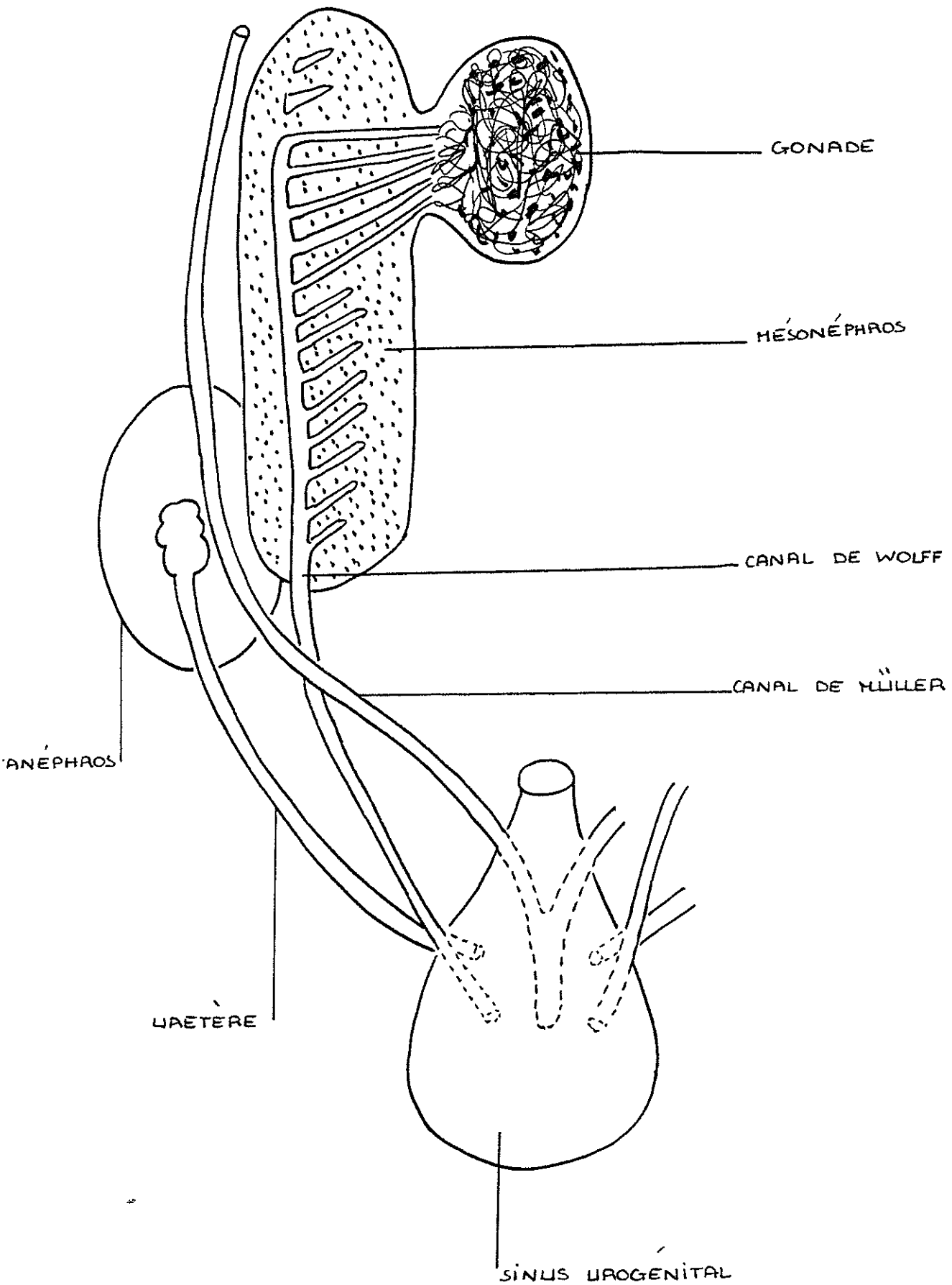
La prolifération du blastème somatique est à l'origine des cordons sexuels primitifs qui entourent les gonocytes primordiaux et emprisonnent entre eux des cellules mésenchymateuses.

II - Développement des voies génitales indifférenciées :

1) Les canaux de Wolff sont des canaux qui drainent les vésicules mésonéphrotiques vers le sinus urogénital primitif. Quelques tubules mésonéphrotiques qui s'y abouchent dans la partie supérieure restent en connexion avec le canal, les autres régressent.

2) Les canaux de Müller proviennent de chaque côté, d'une invagination longitudinale de l'épithélium coelomique située sur la face latérale du mésonéphros qui rapidement s'isole de la paroi coelomique.

Dans la partie inférieure de leur trajet, il croisent les canaux de Wolff, puis s'accolent sur la ligne médiane et prennent contact ensemble avec le sinus urogénital primitif sur la ligne médiane, en dessous de l'abouchement des canaux de Wolff. Au contact de l'extrémité des canaux de Müller, la paroi du sinus urogénital prolifère et forme le "tubercule müllérien".



DÉVELOPPEMENT DES VOIES GÉNITALES INDIFFÉRENCIÉES

III - Développement des organes génitaux externes indifférenciés :

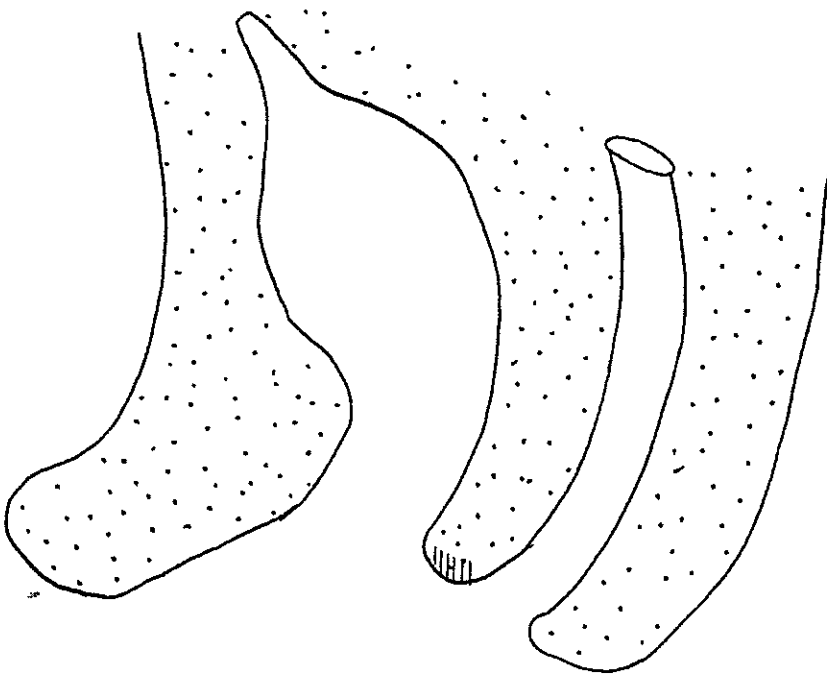
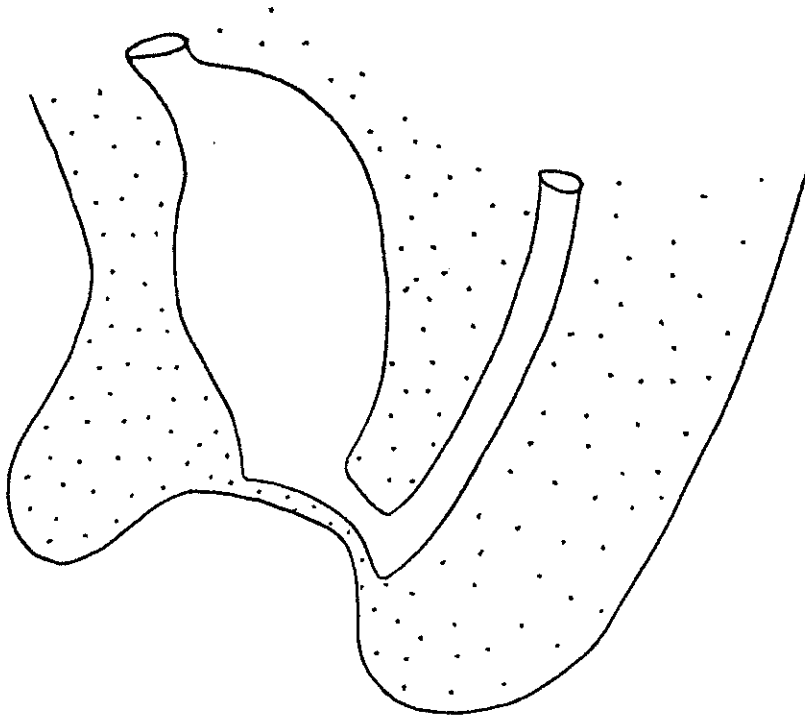
La membrane cloacale est entourée d'un repli épiblastique, le repli cloacal, plus épais en avant (éminence cloacale). Au moment du cloisonnement du cloaque, la membrane cloacale est divisée en 2 zones : la membrane urogénitale en avant, la membrane anale en arrière.

La résorption de la membrane urogénitale à la 8ème semaine met en communication le sinus urogénital avec l'extérieur. Les bourrelets qui circonscrivent l'orifice deviennent les replis génitaux qui constituent les bords de la fente urogénitale, tandis que l'éminence cloacale se développe et devient le tubercule génital. Autour des replis génitaux, l'épiblaste se soulève et constitue les bourrelets labio-scrotaux.

b - Différenciation sexuelle dans le sens féminin :

1) au niveau de la gonade :

---> les cordons sexuels primitifs se segmentent en amas dans lesquels sont enfermés les gonocytes primordiaux. Ces cordons sexuels primitifs sont en connexion avec les tubes mésonéphrotiques par un réseau de cordons cellulaires constituant le rete ovari.



LE CLOISONNEMENT DU CLOAQUE

---> la prolifération des cellules du blastème somatique détermine vers la 9ème semaine, contrairement à ce qui se passe dans le sexe masculin, une seconde poussée de cordons sexuels qui restent en périphérie des précédents : ce sont les cordons sexuels corticaux, qui se fragmentent à leur tour, séparés par de nombreuses ramifications vasculaires.

---> au début du 5ème mois, la zone corticale évolue : les gonocytes primordiaux se transforment en ovogonies et les cellules des cordons sexuels s'organisent autour des cellules germinales, ce qui aboutit à la formation des follicules primordiaux.

---> les éléments mésenchymateux donnent le stroma ovarien.

---> au centre de l'ovaire, les cordons médullaires régressent en même temps que le rete ovarii et les connexions avec les restes mésonéphrotiques. L'ensemble de ces vestiges est à l'origine de l'organe de Rosenmüller.

---> une interposition mésenchymateuse sépare tardivement la périphérie des cordons corticaux de l'épithélium coelomique qui devient l'épithélium cubique de revêtement de l'ovaire.

2) Les voies génitales :

se développent essentiellement à partir des canaux de Müller. Les canaux de Wolff régressant en presque totalité, il ne persiste que quelques reliquats à leur extrémité inférieure enfermés dans la paroi utérine (organe de Gartner) et à leur extrémité supérieure, à proximité de l'ovaire.

En ce qui concerne les canaux de Müller :

---> la partie crâniale reste ouverte dans la cavité coelomique et coiffe l'ovaire, c'est le pavillon de la trompe ;

---> la partie moyenne qui croise le canal de Wolff donne l'essentiel du trajet de la trompe et entraîne un repli péritonéal, le futur ligament large ;

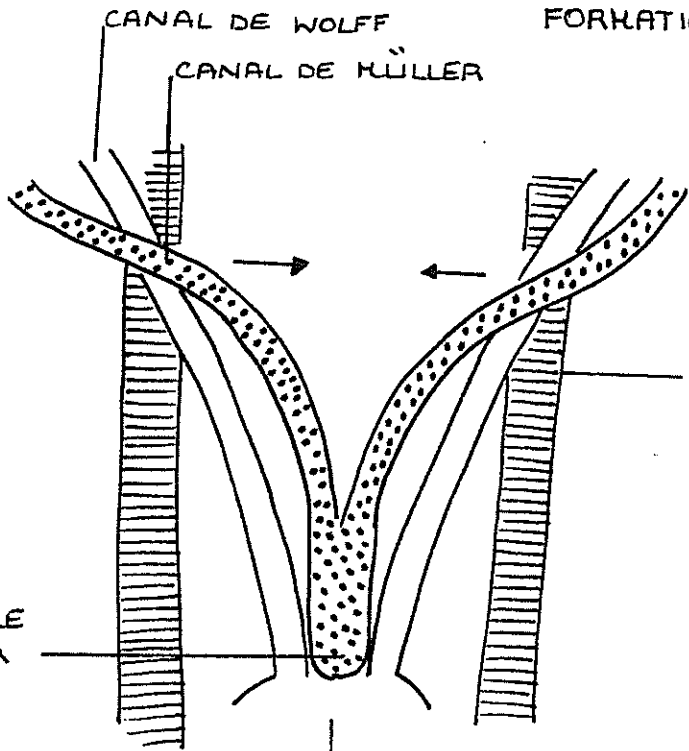
---> la partie inférieure s'accole à son homologue controlatéral : elles constituent ensemble le canal utéro-vaginal, qui sera à l'origine de l'utérus et des 2/3 (ou les 4/5 selon les auteurs) supérieurs du vagin.

---> A sa partie supérieure, le canal utéro-vaginal est d'abord séparé en deux par une cloison médiane qui se résorbe au 3ème mois. Ainsi apparaît une cavité utérine bordée par une paroi mince dérivée des canaux de Müller qui se transforme en endomètre. Autour, le mésenchyme se condense et ainsi se constitue le myomètre et la paroi conjonctive.

---> à sa partie moyenne, une zone rétrécie donne la région cervicale.

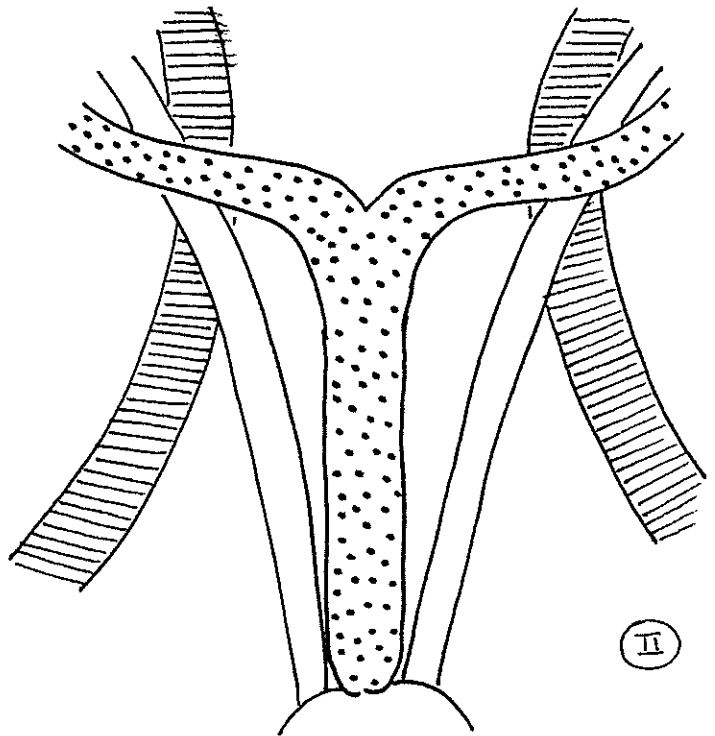
---> au-dessous, le canal utéro-vaginal donne l'épithélium vaginal pour les 2/3 (ou les 4/5) supérieurs du vagin, le mésenchyme donne la paroi qui sera plus mince qu'au niveau de l'utérus.

FORMATION DE L'UTERUS ET DE LA PARTIE
SUPERIEURE DU VAGIN

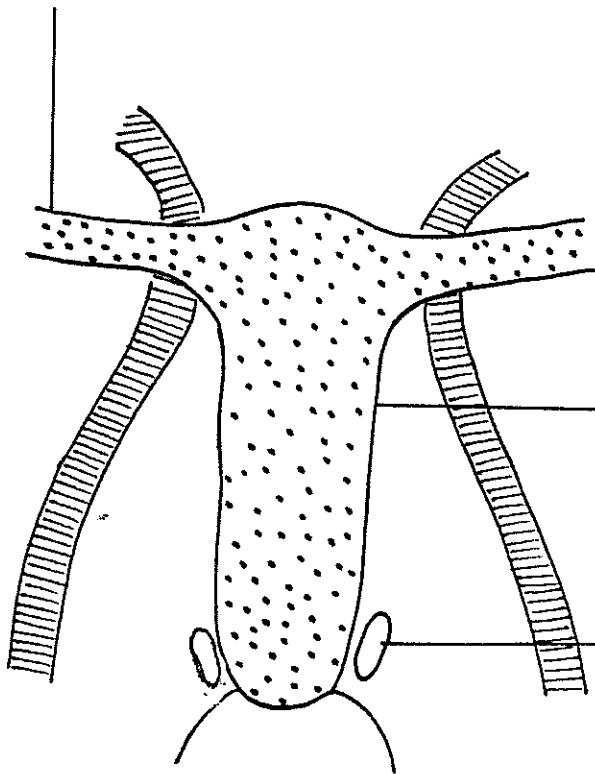


LIGAMENT INGUINAL

I



TROMPE



CANAL LITÉRO VAGINAL

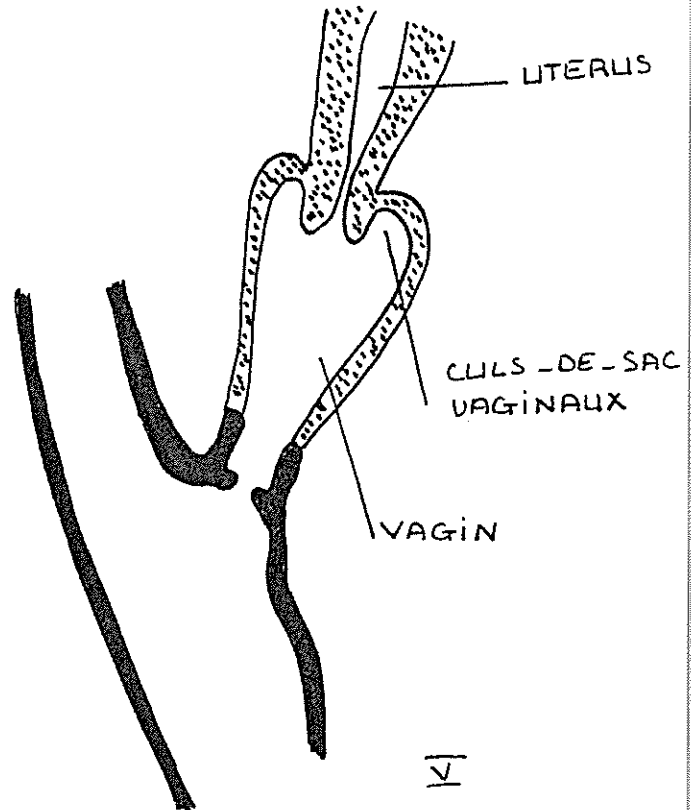
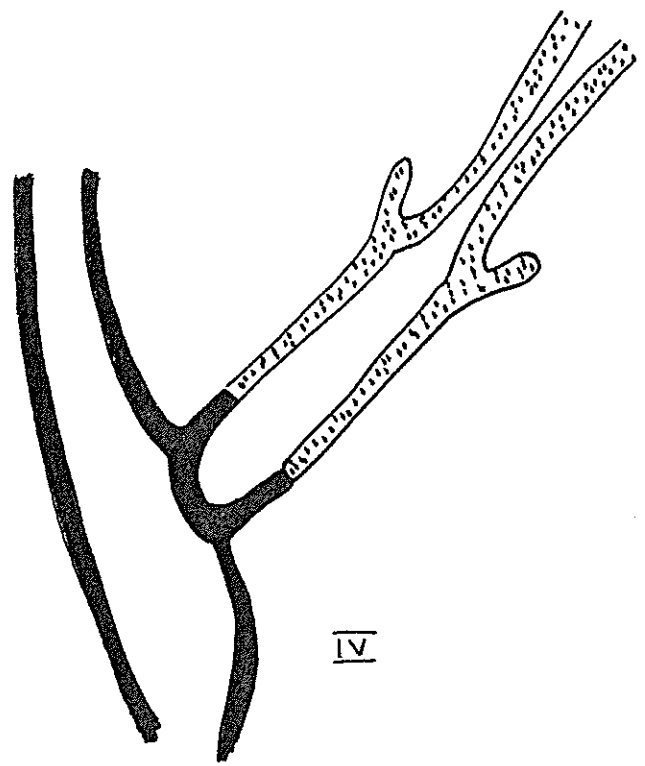
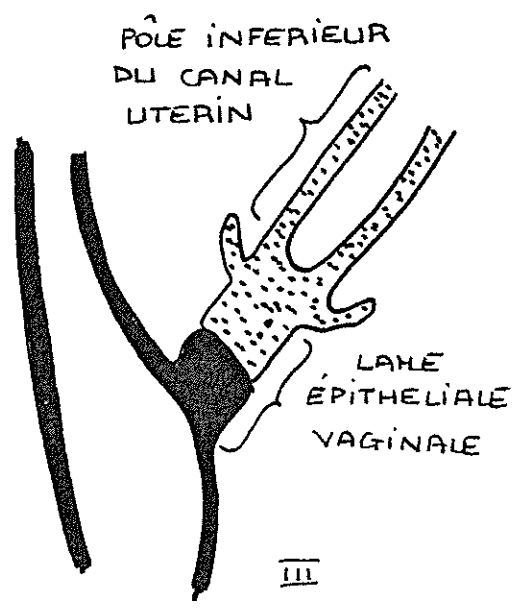
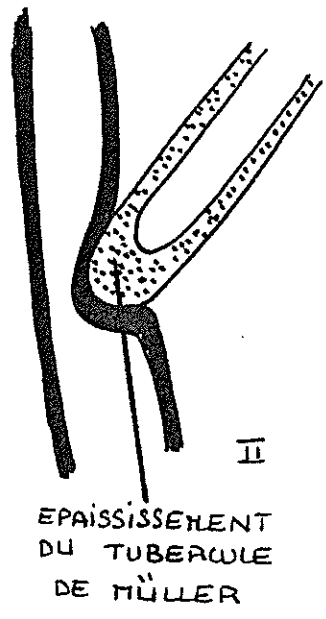
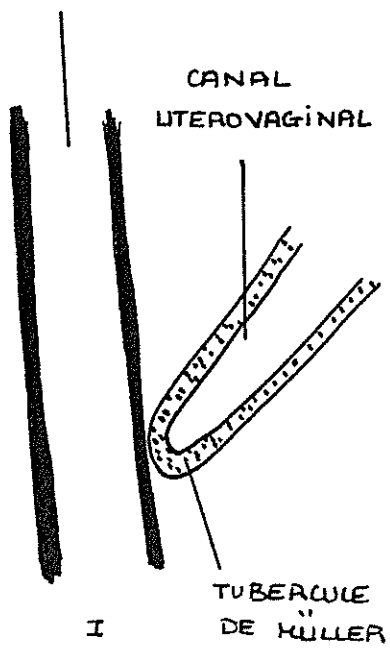
ORGANE DE GARTNER

III

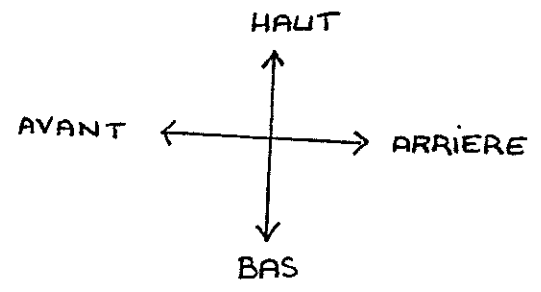
---> Le 1/3 (ou le 1/5) inférieur du vagin provient d'une prolifération de la paroi postérieure du sinus uro-génital en regard du tubercule müllérien. Cette excroissance est constituée par 2 évaginations accolées sur la ligne médiane, les bulbes sino-vaginaux qui s'unissent à l'extrémité inférieure du canal utéro-vaginal. Ainsi apparaît une zone cellulaire dense, la plaque vaginale, qui se creuse par clivage, à partir du 3ème mois pour donner le segment inférieur du vagin. En même temps, la zone de jonction entre le vagin et le sinus urogénital s'abaisse.

3) Le sinus urogénital :

Du fait du développement de la plaque vaginale et donc de l'abaissement du segment inférieur du vagin, la partie inférieure du sinus urogénital (au-dessous de la vessie) va s'étirer et former un canal étroit, l'urètre, qui conduit l'urine au méat urinaire. Ce conduit, uniquement urinaire, débouche ainsi en avant du conduit génital dans une zone évasée, le vestibule ; les glandes annexes proviennent du bourgeonnement dans le mésenchyme de la paroi urétrale (glandes urétrales et para-urétrales) et de la zone abaissée de la paroi du sinus (glandes de Bartholin).



FORMATION DU VAGIN



Chapitre III

LA NOTION DE TERRAIN
LES FACTEURS DE RISQUES

A - DONNEES SOCIO-ECONOMIQUES

1 - Facteur racial :

Les enquêtes américaines ont souvent montré une fréquence plus grande de l'endométriase chez les femmes de race blanche, ce qui évoquait une immunité raciale.

Il semble qu'il existait des biais importants liés à la différence de niveau socio-économique. La prévalence ne reste que modérément supérieure chez les femmes blanches lorsqu'on prend en compte uniquement les admissions en secteur public.

De plus la maternité retardée est plus fréquente aux Etats-Unis parmi les femmes blanches (fait lié aussi d'ailleurs au niveau socio-économique).

2 - Niveau socio-économique :

AIMAKHU et OSYNKOYA (1) ont trouvé une différence importante de prévalence entre des femmes noires opérées au Nigéria (0,2 %) et des femmes noires de la clientèle publique des Etats-Unis (6,9 %), mais une telle comparaison est très difficile, étant donné les différences quant à l'accessibilité aux soins et quant aux techniques du diagnostic.

Dans l'étude de SCOTT et TE LINDE (68), il ressort que les patientes blanches du secteur privé ont un risque 5 fois supérieur à celui des patientes blanches du secteur publique (15,9 % contre 3,2 %), mais cette étude ne prend pas en compte les différences de distribution de l'âge.

Une étude faite au Liban par MAKHLOUF et OBERMAYER (55), a concerné une comparaison cas-témoin de 170 femmes avec endométriose diagnostiquée en coelioscopie et 170 témoins appariés sur l'âge. Les patientes sont admises en 3, 2 ou 1er classe selon qu'elles sont prises en charge par le gouvernement ou qu'elles paient intégralement leur hospitalisation. Il existe une association significative entre l'endométriose et l'admission en première classe, mais là encore, l'association avec le statut d'admission n'a pas été testé dans un environnement libre de tout facteur de sélection et l'on peut imaginer que le groupe socio-économique le plus bas a peut-être une plus faible probabilité d'être admis en hôpital et de subir un acte chirurgical.

B - ANTECEDENTS FAMILIAUX

Le rôle des facteurs familiaux ou génétiques a été suggéré dès 1943, mais n'a été abordé dans une étude récente que par RANEY (61) en 1971.

Dans une étude concernant 18 000 femmes, 350 patientes avaient subi une intervention chirurgicale pour traitement d'une endométriose pelvienne (2 %).

Parmi les patientes traitées, 53 avaient une parente (ascendante, descendante, collatérale) qui avait également été traitée chirurgicalement pour une endométriose (15,1 %).

Dans une autre étude faite par enquête postale chez des parentes de patientes atteintes d'endométriose de sa clinique, RANEY trouve une prévalence de 22,4 %, mais il n'y a pas eu d'appariement sur l'âge et les réponses n'ont pas pu être vérifiées quant à la réalité de l'endométriose.

SIMPSON, ELIAS ET MALINAK (70), ont réalisé une étude cas-témoins dans la parenté féminine de 123 patientes atteintes d'endométriose et dans celle de leur mari. Ils retrouvent une fréquence significativement plus élevée dans la famille des patientes traitées :

- * fréquence de 8,1 % chez les mères,
- * fréquence de 5,8 % chez les soeurs,
- * fréquence de 0,9 % chez les belles-mères,
- * fréquence de 1 % chez les belles-soeurs,

Dans une 2ème étude, (71), la même équipe a étudié les caractéristiques cliniques de l'endométriose chez des patientes ayant des antécédents familiaux.

Sur ces 123 femmes, 18 patientes avaient une parente du 1er degré (mère ou soeur) atteinte d'endométriose ; 105 n'en avaient pas.

Aucune différence n'apparaît dans ces 2 groupes en ce qui concerne l'âge au moment des premiers symptômes, l'âge au moment du diagnostic, les symptômes principaux, la durée de l'infertilité, les maladies gynécologiques associées (leiomyome par exemple). La seule différence notable consistait dans la

sévérité de la maladie. 11 des 18 (61,1%) patientes dans le groupe familial ont eu une endométriose sévère, comparé seulement à 25 des 105 (23,8 %) dans le groupe non familial. (La seule autre différence entre les deux groupes fut la prévalence d'adhérences pelviennes : une variable probablement corrélée avec la sévérité de l'endométriose). Sur les 11 cas familiaux avec endométriose sévère, 8 patientes ont désiré une grossesse après l'intervention et 3 y parvinrent (37,5 %) comparé à 9 des 25 (36 %) des cas non familiaux.

Les auteurs concluent que cette étude est compatible avec une étiologie polygénique multifactorielle, quoique d'autres mécanismes génétiques ne puissent être exclus. Selon cette équipe, la notion de population à risque ainsi dégagée, devrait influencer le gynécologue, sur :

* l'information de la patiente ayant une parente du 1er degré atteinte. Son risque de développer la maladie serait de 7 %

* le choix de la contraception, en choisissant une contraception orale, de préférence à dominance progestative très peu dosée en oestrogènes plutôt qu'un dispositif intra-utérin . MALINAK (71) fait également remarquer que la contraception orale diminue le volume menstruel et donc diminue également la menstruation rétrograde si elle existe, c'est-à-dire, diminue le volume de fluide gagnant la cavité péritonéale ;

* la date des grossesses qui devraient être aussi précoces que possible ;

* la pratique d'une coelioscopie précocément, devant des douleurs pelviennes, une dysménorrhée, une dyspareunie profonde, pour une détection précoce ;

* la recherche de facteurs favorisant une menstruation rétrograde : par exemple, une sténose cervicale qui devra être traitée rapidement.

A propos de cette enquête :

* RANEY souligne la difficulté du diagnostic d'endométriose. Ainsi, une endométriose sévère n'est pas toujours la cause de symptômes sévères et la tolérance même des symptômes rencontrés au cours de l'endométriose, est très variée. Ainsi certaines endométrioses sont-elle totalement inconnues.

* KNOX pense que cette étude suggère plutôt un trait polygénique dans la tolérance à la douleur ou plus largement à la symptomatologie plus qu'à l'endométriose elle-même.

* O'CONNOR note que l'endométriose est plus fréquente dans le groupe familial, mais que le statut socio-économique, le statut matrimonial, l'âge du mariage, les habitudes sexuelles, etc... restent souvent identiques à travers les générations et qu'il s'agit plus de facteurs environnementaux que de facteurs génétiques.

* CHARLES note également que le taux de fertilité est identique dans le groupe familial et non familial, alors que l'endométriose serait plus sévère dans le groupe familial.

Les mêmes auteurs : SIMPSON, MALINAK et ELIAS (72) n'ont pas pu mettre en évidence une relation entre groupage HLA et endométriose.

C - ANTECEDENTS PERSONNELS GYNECOLOGIQUES

1 - Anomalies congénitales du tractus génital :

SCHIFFRIN, en 1973, rapporte 15 cas d'endométriose diagnostiqués chez des patientes âgées de 12 à 20 ans. Il insiste sur l'association fréquente avec les anomalies malformatives obstructives de l'appareil génital.

Dans une revue de la littérature, il retrouve 26 cas d'endométriose associée à des malformations obstructives de l'appareil génital survenue chez des moins de 20 ans. Cette association est bien moins fréquente chez des patientes plus âgées.

2 - Rétroversion utérine :

Des malpositions utérines postérieures ont été évoquées comme cause favorisant la régurgitation menstruelle et par conséquent l'endométriose (fait constaté par BUTTRAM) (9).

3 - Antécédents chirurgicaux :

OVEZ a fait une étude portant sur 220 cas d'endométriose : 29,5 % avaient subi une laparotomie et 22,3 % un geste chirurgical par voie basse.

WILLIAM (81), a montré dans une étude concernant 1 000 laparotomies gynécologiques, que la fréquence des antécédents chirurgicaux est plus importante si l'intervention met en évidence une endométriose (différence significative).

4 - Facteurs hormonaux :

L'endométriose est une maladie de la femme en âge de procréer. Elle n'a été décrite que de façon exceptionnelle avant la puberté. Les lésions post-ménopausiques ne sont pas rares mais il s'agit de lésions ayant passé la ménopause et parfois réveillées par un traitement oestroprogestatif ; le plus souvent cependant, ces lésions régressent à l'arrêt de l'activité ovarienne ; l'ovariectomie chirurgicale ou la castration radiothérapique étaient d'ailleurs des thérapeutiques avant l'apparition du Danazol * et des analogues de la LH - RH.

DIZEREGA (17) montre chez la lapine, que des implants d'endomètre induits chirurgicalement régresaient après castration chirurgicale et pouvaient être maintenus par l'administration sous-cutanée d'oestradiol.

BINNS (6) a rapporté l'apparition d'endométriose chez une patiente atteinte d'un syndrome de Turner, traitée par hormonothérapie substitutive depuis de longues années. La production endogène d'oestrogènes était très faible chez cette patiente. L'apparition d'endomètre ectopique semble consécutif à l'apport hormonal thérapeutique.

CRAMER et son équipe (12), ont étudié l'association entre l'endométriose et les différentes caractéristiques de la menstruation dans le but de savoir si les variations menstruelles s'accompagnent, avec une plus ou moins grande fréquence, d'un

reflux et d'un risque d'endométriose. Dans ce but, ils réalisent une importante étude cas- témoin, comparant 268 femmes blanches avec une infertilité primaire associée à une endométriose et 3 800 femmes blanches admises pour accouchement, dans une étude en collaboration avec 7 hôpitaux. Les sujets contrôles sont soigneusement appariés sur plusieurs variables : ils concluent que dans la série endométriose, les cycles courts inférieurs à 27 jours sont plus fréquents, que la durée du flux menstruel supérieur à une semaine l'est aussi, de même que la dysménorrhée.

De nombreux auteurs ont trouvé la présence de récepteurs aux stéroïdes (oestrogènes, progestatifs et androgènes) au niveau de l'endomètre ectopique.

Toutes les études trouvent des concentrations de récepteurs plus basses dans l'endomètre ectopique que dans l'endomètre eutopique, les dosages étant réalisés le même jour du cycle chez la même patiente.

La lésion d'endométriose serait donc un tissu hormonodépendant, mais cette hormonodépendance ne serait que partielle, ce qui expliquerait par ailleurs le fréquent décalage observé entre l'aspect histologique de l'endomètre ectopique durant la 2ème partie du cycle et la date de prélèvement. Celui-ci gardant souvent pendant tout le cycle, l'apparence d'un endomètre en phase proliférative.

Cette différence pourrait expliquer le caractère imprévisible de l'évolution de la maladie, la propagation et l'extension des lésions, l'absence de réponse observée lors de l'emploi de certains traitements hormonaux.

RANEY (61) explique cette relative hormonodépendance par la fibrose qui se crée autour des îlots d'endomètre ectopique, ce qui perturberait la vascularisation et donc diminuerait la réponse aux stimuli hormonaux.

Pour JANNE (47), les taux plus faibles de récepteurs aux oestrogènes dans le cytosol, peuvent être dûs à des protéases intra-cellulaires ou au fait que les fragments étudiés proviennent souvent de lésions ovariennes : la concentration en oestradiol élevée à ce niveau pourrait être responsable du transfert des récepteurs liés à l'oestradiol au niveau du noyau.

Dans ce chapitre, on peut aussi ajouter le syndrome du follicule non rompu : le L.U.F. syndrome a essentiellement été évoqué pour expliquer la stérilité des patientes porteuses de lésions minimales d'endométriose. Cependant BROSSSENS et DONNEZ (8) ont montré que s'il existait un L.U.F. syndrome, la concentration en progestérone et en 17 beta-oestradiol du liquide péritonéal était très nettement diminuée pendant la phase lutéale précoce. Les modifications hormonales locales pourraient faciliter l'implantation d'endomètre ectopique.

D - ANTECEDENTS OBSTETRICAUX

L'endométriose péritonéale est plus fréquente chez les nullipares. Mais est-ce l'absence de grossesse qui est un facteur de risque d'endométriose ou est-ce l'endométriose qui est un facteur de risque de stérilité ?

Il semble en fait que la répétition des cycles menstruels puisse influencer la progression de la maladie, plutôt que son établissement.

La grossesse est traditionnellement décrite comme facteur d'amélioration objective et subjective de lésions d'endométriose. On pense que les cellules déciduales subiraient un processus progressif de nécrose et de résorption.

En fait, on a décrit une augmentation de volume d'endométriome au cours des premiers mois de la grossesse, probablement en rapport avec la décidualisation.

Quelques cas de rupture d'endométriome durant la gestation ont été rapportés aux 2ème et 3ème trimestres. Les ruptures seraient secondaires à l'augmentation de volume de l'utérus ou à la nécrose des lésions endométriales à la suite de leur décidualisation.

On peut en rapprocher les accidents de rupture observés par RANEY (61) au cours de traitement oestroprogestatif. Le tableau clinique réalisé est celui d'une urgence chirurgicale parfois fébrile.

E - HYGIENE ET HABITUDES DE VIE

Certains auteurs ont incriminé dans la pathogénèse des lésions d'endométriose (par reflux tubaire) :

- * l'usage de tampons vaginaux ;
- * la pratique de douche vaginale après les règles ;
- * la pratique de rapports sexuels et d'orgasmes pendant les règles ;

* d'autres auteurs pensent que le tabagisme et l'exercice physique, diminuant le niveau des oestrogènes endogènes, diminuent également le risque d'endométriose.

Chapitre IV

LES THEORIES
PHYSIOPATHOGENIQUES

Elles sont nombreuses tant cette maladie est énigmatique.

On peut schématiquement regrouper les auteurs en deux grands groupes :

- Ceux qui pensent avoir affaire à une tumeur bénigne capable d'extension : locale dans le myomètre (adénomyose) essaimage local par voie "physiologique" (sur le col, le vagin, la vulve), par voie rétrograde (par la voie des trompes perméables), essaimage à distance par dissémination lymphatique ou hémotogène. Cette propriété est classiquement celle de tumeur cancéreuse.

- Ceux qui soutiennent une théorie métaplasique, c'est-à-dire ayant pour base une transformation morphologique et fonctionnelle d'un tissu en endomètre.

Pour les uns, ce sont les cellules dérivées de l'épithélium coelomique (épithélium germinatif ovarien, péritoine pelvien, muqueuse du canal génital) qui subissent une métaplasie en cellules endométriales.

Pour les autres (théorie mixte), il y a bien dissémination à partir du tissu endométrial adulte, mais celle-ci induit par l'intermédiaire d'un facteur indéterminé, la métaplasie de cellules totipotentes de l'épithélium coelomique en cellules endométriales.

A - LES THEORIES METASTATIQUES

(au sens large), c'est-à-dire que ces métastases se fassent localement, par voie canalaire, par voie lymphatique ou sanguine.

Les auteurs partisans de cette théorie voient l'endométriase comme des métastases de processus tumoral bénin.

1 - Points communs Endométriase - Cancers

Comme la cellule cancéreuse, la cellule endométriale ectopique a :

* un trouble de la différenciation cellulaire (moins de différenciation que la cellule normale) ;

* une non-soumission à l'organisation normale des tissus.

On en rapproche la synthèse et la sécrétion en des lieux inhabituels des cellules cancéreuses, ou leurs produits sont inutiles et constituent des déchets et surtout cette migration de la cellule cancéreuse à distance de son lieu d'origine, alors que les cellules normales (hormis les histiocytes et les cellules sanguines) restent en permanence jusqu'à leur mort au lieu de leur naissance.

Il faudrait considérer l'endomètre endo-utérin physiologique comme le "foyer initial " ou la "tumeur primaire" pour conserver le parallélisme endométriose - tumeur maligne.

* L'adénomyose représenterait l'infiltration tumorale autour du foyer primitif.

* L'essaimage de l'endomètre se ferait par voie canalaire, à travers les trompes perméables, dans toute la cavité péritonéale, les ovaires, par voie basse, donnant les localisations au niveau du col, du vagin ou de la vulve.

* Des métastases se feraient également par voie lymphatique ou hémotogène par effraction des cavités vasculaires ou à partir des foyers d'endométriose eux-mêmes.

* On peut également rapprocher les récidives de cancer sur cicatrices opératoires et l'apparition d'endométriose sur les cicatrices d'interventions gynécologiques.

Comme les tumeurs malignes, l'endométriose est mal limitée à sa périphérie, en particulier elle n'est pas encapsulée. Ainsi endométriose et tissu sain deviennent inséparables. L'endométriose peut avoir un développement invasif et destructeur.

Cette absence de plan de clivage nécessite lors de l'intervention chirurgicale, l'excision en bloc de la tumeur et du tissu sain qui l'entoure.

JAVERT (48) remarque que :

* Les métastases hémotogènes du carcinome endométrial et les localisations secondaires par voie sanguine de l'endométriose sont identiques.

* Que les facteurs de risques (nulli ou pauciparité) sont identiques.

* Que la situation préférentielle de l'adénomyose et de l'adénocarcinome survient sur le mur postérieur de la cavité utérine.

De même, on peut remarquer que, si on greffe une tumeur bénigne et qu'elle pousse, il y a prolifération conjointe de la partie épithéliale et conjonctive. Dans les cancers, le stroma dégénère et la greffe ne prend qu'après la constitution d'un nouveau stroma, ce qui semble également le cas de l'endométriose.

Néanmoins, l'endométriose n'est ni un cancer, ni un état pré-cancéreux, même si quelques cas de cancérisation (extrêmement rares) ont été décrits. Bien sûr, ce tissu peut cancériser comme n'importe quel tissu vivant. L'endomètre ectopique comme l'endomètre tout court, peut montrer les mêmes changements cycliques, voire le même développement vers l'hyperplasie, l'adénocarcinome, le sarcome, donner un tissu décidual ou atrophique.

Si on ne peut classer l'endométriose dans les lésions malignes, elle ne correspond pas non plus à la définition de tumeur bénigne. Les tumeurs bénignes ont classiquement un développement local sans tendance à l'infiltration vis-à-vis des tissus voisins et sans invasion à distance, c'est-à-dire sans métastase. Pour les tumeurs profondes, il existe un plan de clivage chirurgical entre la tumeur et les tissus qui l'entourent.

Cependant, l'endométriose, comme les tumeurs bénignes, ne détruit pas, dans l'immense majorité des cas, l'équilibre fondamental de l'individu qui la porte.

2 - Arguments cliniques et expérimentaux en faveur de cette théorie :

- L'endométriose pelvienne est plus fréquente chez les femmes ayant une malformation obstructive du tractus génital gênant l'écoulement du flux menstruel.

- L'exploration du péritoine au moment des règles, que ce soit par laparotomie ou par coelioscopie, permet de mettre en évidence la présence de sang dans le cul-de-sac de Douglas. Pour HALME (34), ce phénomène toucherait 90 % des femmes. Pour le Groupe d'Etude de l'Endométriose (31), le reflux menstruel serait effectif chez 76 à 90 % des femmes dont les trompes sont perméables.

GEIST (27) fit passer du sang menstruel à travers une pipette. Le diamètre de celle-ci était le tiers de celui de la portion interstitielle de la trompe. Par des méthodes de colorations supra-vitales, il put voir des cellules endométriales viables pendant au moins une heure.

SAMPSON (64) préleva chez 4 patientes opérées pendant leurs règles, du sang menstruel dans les trompes et trouva par coloration, des cellules épithéliales de type endométrial et des massifs de cellules ressemblant au stroma endométrial.

Chez 4 autres patientes opérées pendant leurs règles, les trompes montrèrent des fragments d'endomètre sain dans leurs lumières.

WATKINS (79) opéra 8 femmes pendant leurs règles. Toutes avaient des utérus rétroversés et toutes montraient des degrés variables de menstruation rétrograde (10 à 60 cc). L'examen microscopique de ce matériel montrait des globules rouges, des globules blancs, des cellules endométriales, des fréquents massifs de débris et dans 2 cas, des glandes endométriales.

FALLON (24) a localisé sur des transparents, les distributions de petites lésions chez 138 de ses patientes atteintes d'endométriose. En superposant les transparents, il met en évidence une concentration importante dans les régions déclives désignant soit les trompes, soit les ovaires comme voies ou foyers de dissémination.

Les travaux de TE LINDE ET SCOTT (68)

Ils ont été réalisés dans le but de prouver la viabilité de l'endomètre menstruel.

Ces auteurs ont effectué leurs travaux sur le singe femelle macacus rhésus, à cause de son cycle menstruel et sa physiologie génitale proche du modèle humain et aussi parce qu'ils ont eu connaissance d'endométriose spontanée chez cet animal (cas rapporté par FRASER chez un singe rhésus autopsié au zoo de Londres).

La première série d'expériences ne fut qu'une confirmation des travaux antérieurs concernant la capacité de croissance de l'endomètre non menstruel (HARBITZ, ALLEN, WEINSTEIN, HOBBS ET BORTNICK, JACOBSON et MARKEE avaient déjà greffé avec succès des morceaux d'endomètre prélevés chirurgicalement. HEIM, CAFFIER, TRAUT, HIRSH ET JONES avaient également fait des cultures d'endomètre obtenu de façon chirurgicale).

7 singes y participèrent. Après laparotomie, l'endomètre fut incisé, prélevé (endomètre non desquamé) et transplanté de façon autologue sur les organes pelviens intestinaux et la paroi abdominale. 6 de ces animaux développèrent au moins une greffe. Le moment de la transplantation par rapport au moment du cycle menstruel ou de la grossesse, de même que l'administration sous-cutanée d'oestrone (dans 2 cas) n'a pas paru affecter le développement du transplant.

La deuxième série d'expériences fut réalisée dans le but de vérifier la viabilité de l'endomètre des pertes menstruelles :

10 singes subirent une intervention chirurgicale dans le but de créer une menstruation intra-abdominale. Lors d'une laparotomie, après ligature vasculaire des branches correspondantes de l'artère utérine, le col fut sectionné quelques millimètres au dessus du vagin ou dans quelques cas, au niveau du vagin et l'utérus subit différentes rotations à l'intérieur de l'abdomen. Dans aucun cas, de l'endomètre ne fut touché ou traumatisé.

5 singes développèrent des adhérences extensives entre l'intestin et le col retourné et l'on trouva du tissu endométrial au sein de ce tissu fibreux. L'une d'entre elle développa également des lésions endométriales sur la paroi intestinale et le péritoine pelvien.

Les 5 autres singes n'ont pas développé d'endométriose externe, mais ils sont décédés de complications secondaires à l'intervention ou d'infections intercurrentes.

Un dernier singe subit une intervention du même type, mais avec une stomie du col sectionné, de façon à permettre une menstruation dans la paroi abdominale antérieure. Un an après, des biopsies faites sur le tissu de cicatrisation, le long de la rétraction au niveau de la paroi abdominale antérieure, révéla des glandes endométriales et du stroma.

Les auteurs signalent également deux cas suggérant que du tissu endométrial viable puisse être expulsé dans les pertes menstruelles :

L'un touche une jeune femme de 21 ans qui se plaignait de dysménorrhée sévère en début de période menstruelle. Elle n'avait pas d'anomalie des organes pelviens. Les coupes d'un lambeau de pertes menstruelles montrèrent de petits amas qui se révélèrent être de l'épithélium endométrial et des cellules du stroma histologiquement viables.

Le 2ème cas est une jeune femme de 29 ans, ayant comme antécédents, une ablation de la trompe gauche et de l'ovaire pour un kyste dermoïde, avec résection partielle de l'ovaire droit pour un kyste folliculaire. L'intervention, motivée par de violents accès de douleurs sévères du quadrant inférieur droit de l'abdomen, pratiquée au 20ème jour du cycle, consista en l'ablation de la trompe et l'ovaire droit. Il fut trouvé, lors de l'examen microscopique, au niveau de la trompe droite, de larges fragments d'endomètre non attaché à l'épithélium tubaire.

Pour TE LINDE "il est extrêmement difficile d'admettre la possibilité que l'endométriose puisse résulter d'une métaplasie et développer l'image exacte d'un épithélium normal et du stroma à la fois sur le péritoine et les ovaires".

JAVERT (48) rapporte plusieurs faits :

- Lors d'une hystérectomie totale pratiquée au 26ème jour du cycle menstruel, (la raison n'en est pas précisée), la pièce opératoire étant fixée avant section afin de minimiser la possibilité d'artéfact, il a mis en évidence du tissu endométrial libre en phase sécrétoire dans les trompes.

- Lors d'une laparotomie, faite après curetage chez une autre patiente, un caillot de sang fut recueilli au niveau des franges d'une trompe : il contenait du tissu endométrial.

- Il a également mis en évidence une endométriose au niveau d'une cicatrice abdominale, suite à un avortement thérapeutique avec stérilisation tubaire. La contamination aurait été per-opératoire pour JAVERT.

HARBITZ (39) a implanté en sous-cutané du matériel endométrial prélevé avec une curette in situ et a obtenu une endométriose sous-cutanée floride chez une femme.

Les travaux sur la dissémination lymphatique ou sanguine :

JAVERT (48) cite des travaux ayant retrouvé des lésions d'endométriose dans des ganglions lymphatiques inguinaux et pelviens et présente un cas d'endométriose dans un ganglion urétéral et un autre d'endométriose située dans la graisse sous-cutanée de l'abdomen chez une patiente sans antécédent de laparotomie, localisée en dessous du fascia, bien en dessous et à gauche de l'ombilic sans communication herniaire avec la cavité péritonéale. Il y voit une métastase par voie lymphatique ou veineuse.

Dans une autre étude, il décrit, chez des patientes ayant subi une exérèse de ganglions pelviens et abdominaux, pour diverses pathologies confondues, 6,5 % de cas d'endométriose ganglionnaire (10/153) et chez 3 malades, il observe un stroma cytogène typique. Si l'on ne regarde que les patientes ayant une endométriose pelvienne, l'incidence de l'endométriose à l'intérieur des ganglions est de 29,3 % .

SAMPSON (65) a mis en évidence du tissu endométrial dans une veine utérine avec adénomyose. Il complète alors sa théorie de l'implantation par la possibilité de métastases lymphatiques ou veineuses, ce qui lui permet du même coup, d'expliquer les localisations rares.

JAVERT (48) cite 3 autres cas de dissémination veineuse : 2 dans des veines utérines et 1 dans une veine d'une trompe.

PER LANGE (59) a fait une étude sur 43 patientes ayant eu une intervention selon la technique de WERTHEIM, pour cancer du col utérin (étude des ganglions lymphatiques autour des vaisseaux iliaques et au niveau du trou obturateur, chez des femmes âgées de 25 à 55 ans :

11 femmes avaient bénéficié d'une radiothérapie et d'une application de radium avant la chirurgie,

32, uniquement de la chirurgie (25 : stade I ; 7 : stade 2),

3 parmi les 11 malades et 7 parmi les 32 ont présenté des formations tubulaires intra-ganglionnaires, en général de quelques millimètres de long, avec une couche d'épithélium haut, cylindrique. Les noyaux étaient uniformes, basaux, ovales. Il n'y avait pas de cellules atypiques. Dans quelques cas, les cellules avaient un aspect plus cuboïde surtout dans les cavités relativement larges.

Une coupe seulement montre un stroma cytogène. Cette même coupe montre des formations tubulaires sans stroma, exactement comme celles observées dans les autres ganglions affectés. Ceci suggère que toutes ces formations étaient de même caractère et de même origine.

Les cavités ne contenaient pas de sang.

PER LANGE n'a pas mis en évidence de topographie préférentielle dans les ganglions. Les modifications étaient trouvées de façon centrale, dans les sinus périphériques, ou même plus en périphérie.

La répartition des ganglions affectés au sein des territoires ganglionnaires était la suivante :

- * 1 ganglion trouvé dans le territoire iliaque droit,
- * 1 " " " " " gauche,
- * 3 " " " " " hypogastrique droit,
- * 2 ganglions trouvés dans le territoire hypogastrique gauche,
- * 5 ganglions trouvés dans le territoire obturateur droit,
- * 3 ganglions trouvés dans le territoire obturateur gauche.

PER LANGE souligne également que l'épithélium ne montrait aucun signe de dégénérescence et que les modifications semblaient tout à fait récentes chez des patientes âgées de 55 ans. Il interprète ces formations de type endométriose comme la résultante d'une métaplasie de dérivés du revêtement coelomique intra-ganglionnaire.

RIES (63), en 1897, montra dans des ganglions lymphatiques de paroi pelvienne, des cavités tubulaires recouvertes d'un épithélium cylindrique rappelant l'épithélium endométrial chez des patientes atteintes d'un cancer du col utérin.

WERTHEIM (80) fit des découvertes similaires chez 11 % des patientes atteintes de cancer du col utérin, mais chez aucune des patientes contrôles.

TAUSSIG observa ces mêmes formations tubulaires chez à peine 10 % de ces patientes présentant un cancer du col utérin et chez aucune de celles ayant un cancer de la vulve.

HERICHSEN (41) vit ces formations chez 4 % des patientes avec un cancer du col utérin traité par radiation, contre 7 % dans les cas non traités par radiation avant la chirurgie.

Si l'on garde à l'esprit que ces études ont été faites sur des ganglions de patientes atteintes de cancer, le plus souvent sans manifestation clinique d'endométriose et sans visualisation de quelques lésions de ce type à l'intervention (les curages ganglionnaires n'étant systématiques que chez ces patientes, ce qui explique le matériel d'étude), on est frappé par la fréquence de ces lésions.

Les localisations extra-génitales de l'endométriose plaident en faveur de l'origine métastatique.

Ainsi, dans les localisations pleuro-pulmonaires, JAVERT (48) expliquait leur faible fréquence par plusieurs arguments :

* le peu de lobectomies chez les jeunes femmes, de telle sorte que cette pathologie n'a pas eu l'opportunité d'une observation adéquate ;

* même en cas d'adénocarcinome de l'endomètre, il n'y aurait des métastases pulmonaires que dans 7 % des cas ;

* un autre exemple d'invasion bénigne peut survenir pendant la grossesse quand les cellules géantes trophoblastiques pénètrent dans la déciduale et le myomètre et sont transportées vers le poumon où elles disparaissent sans laisser de traces après la grossesse.

SAMPSON (64) suggère que les cellules endométriales bénignes pourraient être détruites de la même façon.

En ce qui concerne l'endométriose touchant le parenchyme pulmonaire ou les bronches, qui se manifeste, nous l'avons vu, le plus souvent par des hémoptysies cycliques, mais peut être découverte sur des radiographies systématiques, la grande majorité des auteurs y voient le résultat de métastases bénignes par voie sanguine. Au moment des interventions chirurgicales au niveau de l'utérus, un fragment viable d'endomètre envahit une veine utérine et gagne le poumon où il peut trouver des conditions favorables à sa survie (LATTES) (52).

Cette théorie est appuyée par les expériences de HOBBS et BORTNICK (46) qui, après injection intra-veineuse de tissu endométrial chez l'animal, créent des foyers d'endométriose pulmonaire viable.

CAMERON (10), lors de ses travaux, disait voir des embols de tissu décidual incorporés dans la lumière des vaisseaux pulmonaires.

PARK (58) retrouvait des fragments de tissu décidual viable, chez une femme morte 4 heures après la naissance de son enfant : ces fragments étaient constitués de quelques cellules déciduales parfaitement préservées, qui avaient apparemment gagné le poumon quelque temps avant le décès de la patiente.

HARTZ (40) trouvait aussi du tissu décidual dans le poumon d'une femme enceinte, morte d'une insuffisance cardiaque pendant sa grossesse. Il est probable qu'il s'agissait d'un embol récent.

LATTES (52) publia un cas similaire d'une femme morte pendant la délivrance. Il existait de multiples grappes de cellules déciduales ayant apparemment embolisé les capillaires des septa inter-alvéolaires. Il pense que de petits embols de cellules déciduales, avec ou sans glandes endométriales, atteignent le poumon au moment de la délivrance, ou lors de gestes chirurgicaux sur utérus gravide, avec une fréquence non négligeable.

Cependant, seuls quelques embols trouvent dans le poumon les conditions favorables à leur survie.

Pour ASSOR (2), les embols de tissu endométrial pourraient passer à travers le lit des capillaires pulmonaires ou à travers des défauts du septum inter-alvéolaire.

En ce qui concerne l'endométriose pleurale et diaphragmatique, responsable d'hémo et de pneumothorax, nous avons déjà remarqué la très grande prédominance droite.

FOSTER (26) tente de l'expliquer par l'existence d'un "courant péritonéal" qui descend le long de la gouttière péritonéale gauche, traverse le plancher pelvien, remonte le long de la gouttière péritonéale droite jusqu'au diaphragme. Ce courant serait dû aux changements de pression provoqués par les mouvements du diaphragme et le péristaltisme intestinal. De l'air, des liquides ou des particules dont le diamètre n'excéderait pas $22,5\mu$ seraient capables de passer par des pertuis diaphragmatiques.

YEH (82) avance une autre hypothèse : cette prédominance serait due au drainage lymphatique plus important à droite. Il cite en comparaison le syndrome de DEMONS-MEIGS (tumeur bénigne de l'ovaire : fibrome généralement, s'accompagnant d'ascite et d'épanchement pleural) où le côté droit est le plus souvent envahi.

Le cas d'endométriose cardiaque décrit par FELSON, Mac GUIRE et WASSERMAN (25) est un argument évident en faveur de la dissémination par voie veineuse de cette endométriose stromale puisque la tumeur s'est développée à l'intérieur du ventricule droit. On peut noter qu'il n'y a pas eu d'embols secondaires à partir de ce foyer (ou vraisemblablement que ceux-ci n'ont pas pu proliférer au niveau du poumon pour une raison inconnue).

On en rapproche le cas d'endométriose hépatique pour les mêmes raisons. Il s'agirait d'une métastase d'endomètre bénin par voie sanguine.

En ce qui concerne le cas de l'endométriome survenu sur un pouce gauche, son rapporteur S. DAS GUPTA (16) donne l'explication suivante : il y a eu au départ propagation lymphatique via les ganglions régionaux vers le canal thoracique. Celui-ci se drainant dans la veine brachio-céphalique gauche, les cellules métastatiques ont rejoint le courant veineux qu'elles auraient remonté jusqu'au pouce. En conclusion, à la fois les diffusions par voie lymphatique et par voie veineuse sont recrutées pour aboutir à cette localisation.

Quant à l'endométriose ombilicale, les travaux de CUNEO et MARCILLE (15) ont systématisé les lymphatiques ombilicaux : les plus superficiels longent le trajet de l'artère épigastrique superficielle pour se terminer dans les ganglions inguinaux. Les plus profonds longent les vaisseaux épigastriques inférieurs dans les tissus sous-péritonéaux jusqu'aux ganglions iliaques externes. Il existe de petits ganglions tout le long de leur trajet. Ces lymphatiques s'anastomosent avec ceux du foie et de la vessie, ce qui peut expliquer les cancers secondaires de l'ombilic, consécutifs aux cancers du foie et de l'utérus par voie lymphatique rétrograde, ainsi que la métastase bénigne d'endométriose.

CULLEN (14), en 1918, notait déjà dans les hémorragies pelviennes, et en particulier les ruptures de grossesse extra-utérine, l'apparition d'une coloration anormale de l'ombilic allant du bleu-noir au jaune-orangé (selon le degré d'oxydation des pigments sanguins).

SCOTT et NOVAK (69), en 1958, ont injecté une substance bleue dans les ligaments larges de singes macacus rhésus femelles. Ils ont retrouvé des bandes bleutées le long de la paroi abdominale quelques heures après, dans les tissus cellulaires sous-péritonéaux longeant les cordons qui étaient, à l'examen histologique, les artères hypogastriques oblitérées, parallèlement aux artères épigastriques.

Ils ont renouvelé l'expérience avec de l'or colloïdal radioactif et ils ont trouvé la même opacification des canaux qui longeaient les vaisseaux hypogastriques oblitérés (ou artères ombilicales). La radioactivité était maximale à la base et de fins canaux allaient à l'ombilic avec une tache à son niveau supposée être un ganglion lymphatique.

Pour prévenir l'endométriose sur cicatrice, BERTAUD (5) préconise lors des hystérectomies ou des césariennes, d'isoler le plus possible la plaie lors de l'ouverture de l'utérus, avec rupture pré-opératoire de la poche des eaux et aspiration.

CHATTERJEE (11) préconise la non-réutilisation des aiguilles nécessaires à la suture de l'utérus lors de la fermeture de la paroi et l'administration de Progestérone en post-opératoire.

VARANGOT (77) recommande de prendre des précautions à type de lavage et de changement de gants lors de la réfection de la paroi.

B - LES THEORIES METAPLASIQUES

L'idée de la métaplasie a été avancée par IVANOFF, la première fois, en 1898.

Pour MEYER, en 1926, "l'épithélium péritonéal est soumis à une métaplasie sous l'influence de quelque irritant et forme un épithélium cylindrique, lequel se développe en tissu endométrial sous l'action d'hormones".

LEVANDER (53), en 1941, mit en avant la théorie de l'induction selon laquelle des substances spécifiques pourraient être libérées depuis l'endomètre utérin et être transportées par le courant sanguin ou lymphatique activant secondairement un blastème omnipotent nouvellement formé dans l'organisme, en endométriose.

SPEMAN avait déjà postulé l'existence "d'inducteurs ou d'organiseurs embryonnaires" dans sa théorie épigénétique pour expliquer toutes les métastases de tissu endométrial.

ALLEN rapporte à peu près la même expérience que TE LINDE et SCOTT (68), mais pratiqua le montage suivant : il libéra le col utérin et le lia avec soin aux tissus abdominaux. Ce procédé bloquait l'entrée du sang menstruel dans la cavité abdominale excepté par la voie des trompes, la voie lymphatique ou sanguine. Le singe développa une endométriose étendue qui avait toutes les caractéristiques de celle trouvée chez l'humain.

Mais ALLEN met en évidence, sur une coupe de lésion endométriale de la cloison recto-vaginale, ce qui semblait être une glande continue. L'épithélium suggère une métaplasie graduelle à partir d'un type d'épithélium en un autre ou la possibilité d'une métaplasie d'une source unique en deux directions. L'extrémité située proche du col utérin transplanté est tapissée par un épithélium endométrial typique entouré d'un stroma abondant. Cet épithélium se modifie aux environs du péritoine et sa lumière est bordée par des cellules épithéliales à noyaux basaux, sécrétant du mucus, plutôt caractéristiques de l'endocol.

ALLEN remarque aussi que cette endométriose fut très lente à se développer. Les lésions ne furent mises en évidence que 4 ans après, deux laparotomies antérieures s'étant avérées normales. On retrouve ce fait dans les expériences de TE LINDE et SCOTT. De même, l'endométriose devient progressivement plus fréquente chez la femme à mesure que l'âge avance.

NOVAK, en notant les longues périodes de latence de ces expériences, les explique par le résultat d'une modification métaplasique due à l'irritation longuement répétée produite par la décharge cyclique de sang menstruel dans les cavités pelviennes. "De l'épithélium coelomique pelvien sous l'incitation de facteurs inconnus, présents dans les pertes menstruelles, subirait une transformation en endomètre utérin".

LEVANDER ET NORMANN (53), en 1955, firent l'expérience suivante sur des lapines gestantes : ils implantèrent, à température ambiante, un morceau de paroi utérine d'environ 1 cm x 0,5 cm en sous-cutané de 2 façons différentes :

* soit du tissu frais non traité, implanté immédiatement après son exérèse,

* soit du tissu traité avec une solution de bleu trypan (à 1 % dans l'eau distillée).

En sachant que lorsque les cellules autres que les cellules du système réticulo-endothélial et les phagocytes sont teintées par les colorations colloïdales, on peut les considérer comme mortes.

LEVANDER réalise cette expérience avec l'idée suivante :

si un blastème omnipotent est à l'origine du foyer d'endométriose, alors une régénération abondante doit être obtenue avec un tissu au stade d'autolyse, car les inducteurs spécifiques seraient plus facilement libérés de l'implant vers son environnement.

Si l'implant provient directement de cellules vivantes, de meilleurs résultats seront obtenus avec un tissu ayant subi le traitement le moins agressif, c'est-à-dire s'il est implanté immédiatement après son exérèse dans le milieu le plus approprié (implantation autologue).

LEVANDER sépare 3 phases :

* phase préliminaire : va de l'ablation du tissu jusqu'à son implantation ;

* phase latente : de l'implantation jusqu'à l'apparition de nouveaux tissus ;

* phase de différenciation : le développement de ces nouveaux tissus.

Il rapporte les faits suivants :

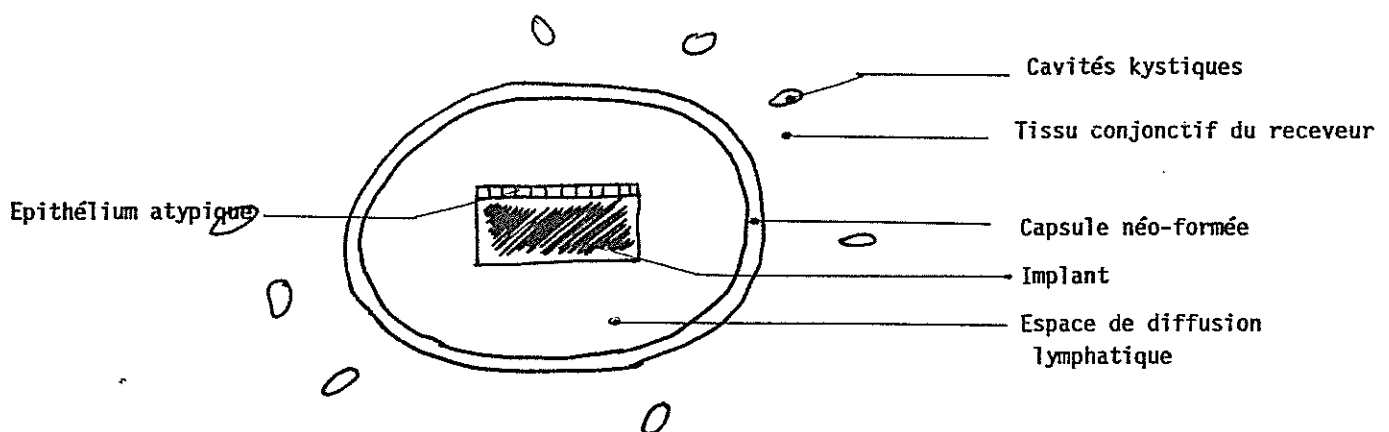
En ce qui concerne le tissu manipulé avec précaution et implanté tout de suite après son exérèse :

* après 1 jour : toutes les cellules épithéliales de l'implant ont gardé leur structure ;

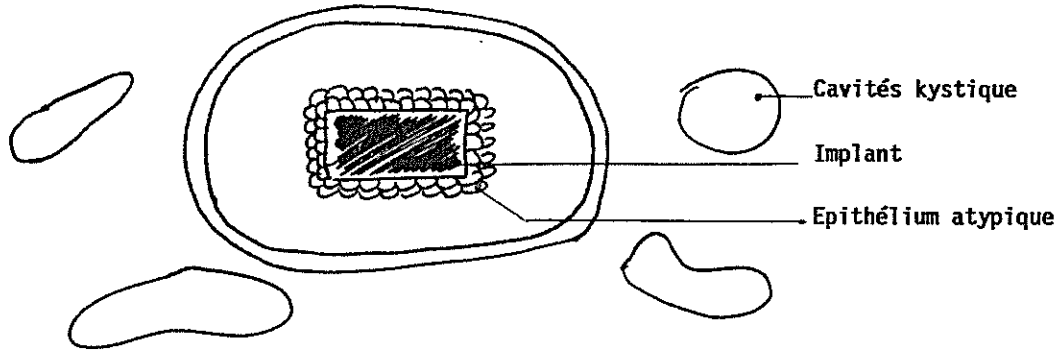
* après 2 jours : la dégradation commence et l'on peut voir une picnose débutante ;

* après 3 jours : l'épithélium glandulaire a été transformé en une masse amorphe désagrégée.

* après 7 jours : il y a formation de cavités kystiques relativement éparses dans le tissu conjonctif du receveur ; en même temps, on peut voir une couche d'épithélium atypique à la surface de l'implant, mais jamais de kystes à l'intérieur de celui-ci ; il n'y a pas de connection entre l'implant et la capsule séparant ce dernier du tissu conjonctif.

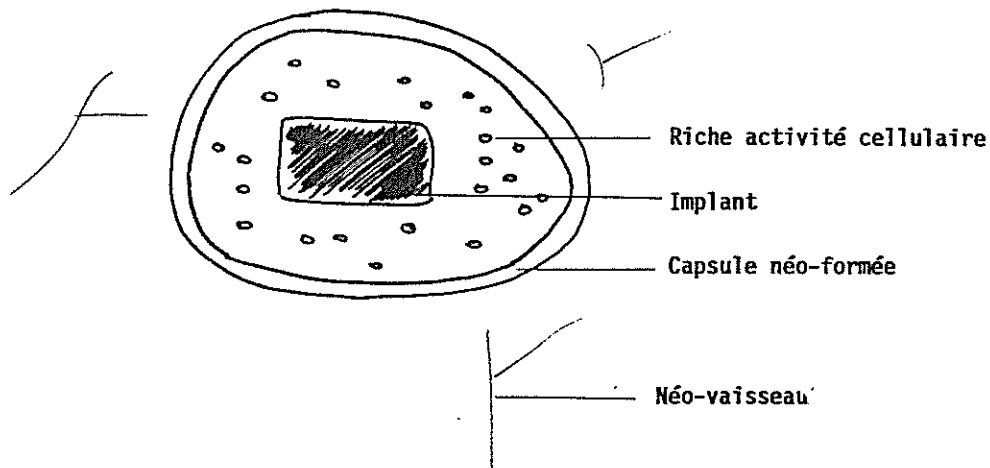


* phase de différenciation : il y a croissance des cavités kystiques dans le tissu conjonctif du receveur et l'implant se recouvre d'épithélium atypique, mais il n'y a jamais de formation de cavités à ce niveau.



Il a refait les mêmes expériences avec un implant pré-traité avec du bleu trypan : toutes les cellules se colorent en bleu après 24 heures.

* 1er jour : on ne voit pas de vrai épithélium endométrial à la surface de l'implant. Des cellules déciduales au stade de désagrégation peuvent être détectées çà et là. Dans l'espace de diffusion lymphatique, l'activité cellulaire est importante. On voit de grands agrégats de leucocytes éosinophiles contenant de grandes cellules déciduales, s'étendant dans la substance fondamentale amorphe. Quelques nouveaux vaisseaux sont vus dans la substance fondamentale fibrillaire en dehors de la capsule.



* 2ème jour : il n'y a pas de cellules épithéliales dans l'implant et les cellules déciduales sont maintenant nécrotiques. Les réactions cellulaires ont quelque peu diminué.

* 3ème jour : on peut voir de nouveaux capillaires en quantité importante dans le blastème extra-capsulaire.

* 4ème jour : on découvre les premiers signes de régénération épithéliale : dans l'implant, il existe un épithélium de surface atypique et au niveau du blastème capsulaire, il apparaît quelques petites cavités kystiques.

* 7ème jour : il apparaît de belles images d'épithélium recouvrant les cavités kystiques, à des périodes différentes de développement ; le tissu conjonctif vasculaire, formé dans le blastème mésenchymateux, est bien développé. On y trouve de nombreux kystes dont les parois sont en partie formées par de l'épithélium cuboïdal typique et en partie par une couche de cellules à noyaux de type fibroblastique.

On remarquera les caractères particuliers de la vascularisation : c'est seulement lorsqu'il y a contact entre le tissu conjonctif et un point de l'implant, toujours non recouvert d'épithélium, que les vaisseaux pénètrent dans l'implant ; cela n'implique pas cependant une plus grande régénération de l'endomètre.

LEVANDER exclut une croissance des cellules déciduales de l'implant vers l'extérieur sur les arguments suivants :

* l'implant contient seulement des cellules déciduales dégénérées tandis que les cellules épithéliales néo-formées ont une haute vitalité.

* Si les cellules de l'implant avaient constitué une zone de croissance, on s'attend alors à voir une prolifération importante à la surface de l'implant où les cellules déciduales auraient poussé en touffes. Or, elles sont éparses irrégulièrement au niveau de la face interne de la "capsule" néo-formée. On pourrait aussi s'attendre à ce qu'il y ait contact direct entre l'implant et le tissu de régénération.

Cet épithélium de surface qui borde la face interne de la capsule contient toujours des cellules déciduales, ce qui est pour LEVANDER, une indication directe de leur origine mésenchymateuse. En général, leur différenciation est mauvaise, ce qui pourrait être associé, selon ce dernier, au fait qu'il n'y ait pas de vaisseaux trouvés dans "l'espace lymphatique" ou dans la partie de l'implant sans contact direct avec le tissu conjonctif.

Pour avoir une croissance importante de vraies cellules endométriales, une condition préalable serait, pour cet auteur, une abondante formation de vaisseaux, ce qui n'est possible que dans le tissu conjonctif bien approvisionné.

* Les petits "kystes" atypiques, très peu nombreux, n'apparaissent à l'intérieur de l'implant, qu'aux derniers stades et ne peuvent ainsi provenir de cellules endométriales survivantes.

* L'existence d'un temps de latence de 4 jours avant que les premiers signes d'épithélialisation n'apparaissent.

* Le fait que l'on ne voit pas de cellules endométriales passer de l'implant vers les tissus environnants dans les expériences avec le bleu trypan.

LEVANDER et NORMANN notent une réaction fortement leucocytaire éosinophile abondante, qui pourrait être interprétée comme une réaction immunitaire. Les auteurs y voient une relation claire entre un stimulus venant de l'implant et une réponse sous forme de réaction cellulaire typique de l'environnement. Dans le tissu endométrial mort, des substances spécifiques seraient libérées, lesquelles seraient capables d'activer un blastème indifférencié en épithélium.

C'est ainsi que les meilleurs résultats sont obtenus avec un tissu dégradé avant l'implantation comme si l'inducteur spécifique était libéré par les cellules endométriales à leur mort.

LEVANDER compare ces substances avec des "organiseurs" ou "inducteurs embryonnaires", déjà citées par SPEMAN. L'implant pourrait être semblable au système embryonnaire actif qui induit et le blastème environnant au système réactif qui est induit.

Les auteurs pensent que c'est précisément dans "l'espace lymphatique" que les inducteurs spécifiques sont présents aux plus hautes concentrations et peuvent par la suite exercer leurs actions sur les tissus environnants.

Ils différencient deux stades :

* la morphogénèse = la liquéfaction du tissu qui conduit à la formation d'une cavité ;

* et l'histogénèse = la couverture de la cavité kystique par un épithélium.

La morphogénèse serait le procédé primitif : Des kystes irréguliers peuvent être vus sur les coupes histologiques, bordés de cellules contenant des noyaux fusiformes typiques d'un blastème omnipotent. On peut voir tous les stades de transition entre ces formes primitives et les kystes bordés exclusivement d'un épithélium de type endométrial.

A l'appui de leur théorie, LEVANDER et NORMANN rapportent leur explication des faits cliniques suivants :

- Les implants autologues de tissu endométrial dans la cavité péritonéale, prendraient préférentiellement place là où la séreuse a été blessée et donc stimulée, par exemple : une laparotomie.

- Dans les cas d'endométriose vésicale, le tissu ectopique croîtrait d'abord au niveau de la muqueuse et non de la paroi externe de la vessie, ce qui leur fait suggérer que le facteur activateur est présent dans l'urine. Il a alors été filtré par les reins, telle une hormone.

PALMSTIERA, en 1943, a effectué une expérience assez semblable : il a implanté des morceaux de paroi utérine provenant de lapines gravides de façon autologue, homologue, hétérosexuelle et hétérologue (cobaye-lapin). Il a également examiné quotidiennement ses préparations et étudié séparément les réactions tissulaires dans l'implant et dans le tissu environnant.

Il n'a obtenu des kystes avec épithélium de type endométrial que seulement 4 jours après l'implantation quel que soit son type. (Après 2 - 3 jours, il n'a obtenu que des modifications de type dégénératif).

PALMSTIERA trouve des arguments positifs en faveur de l'induction à la fois :

- Sur les modifications dégénératives précoces de l'implant, avant que la formation de kystes n'ait commencé.

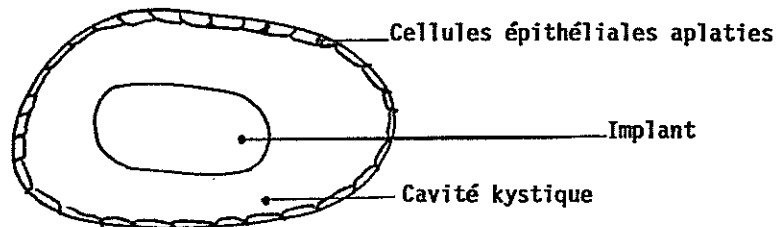
- Sur les résultats positifs des expériences hétérologues et hétérosexuelles.

MERRIL (56), en 1966, a implanté des fragments d'endomètre autologue chez la lapine, soit de façon directe, soit à l'intérieur de chambres de diffusion millipore. L'endomètre utilisé était gravidique ou non, ischémié de façon artificielle (par ligature des vaisseaux d'une corne utérine, 24 heures avant le prélèvement à ce niveau) ou non ischémié. Des expériences-contrôle furent réalisées avec des chambres vides, ou contenant de la graisse ou du myomètre. A des temps variés, chaque région d'implantation étaient excisée en totalité, incluant la chambre de diffusion et le tissu adjacent.

Les implants libres :

Des lésions de type endométriose furent trouvées chez 20 des 22 animaux ayant subi une implantation avec de l'endomètre sain et 6 des 11 avec de l'endomètre altéré. Ces lésions ne furent pas bien développées lorsque de l'endomètre nécrotique était utilisé. Que l'endomètre fut gravidique ou non ne modifia pas la fréquence des lésions.

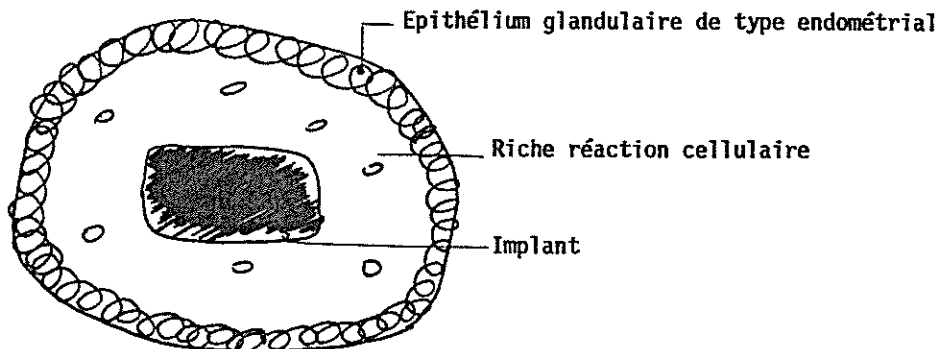
- A 2 jours, apparaît un espace kystique bordé de cellules épithéliales aplaties, autour de l'implant congestif.



- A 4 jours, l'implant était hémorragique et oedémateux montrant une nécrose cellulaire centrale ; la couche épithéliale de la cavité kystique environnante était de type endométrial avec des acini.

- A 1 semaine, l'implant était hyalinisé et oedémateux ; la couche de cellules épithéliales de l'implant était picnotique. La réponse inflammatoire de la paroi était variable. Les macrophages et les histiocytes étaient prédominants.

- A 2 - 3 semaines, l'implant était central, complètement hyalinisé ; tout autour, étaient de nombreux érythrocytes, leucocytes et macrophages. La paroi du kyste contenait des glandes de type endométrial. Dans quelques cas, on pouvait voir un contact entre la greffe et la paroi du kyste.



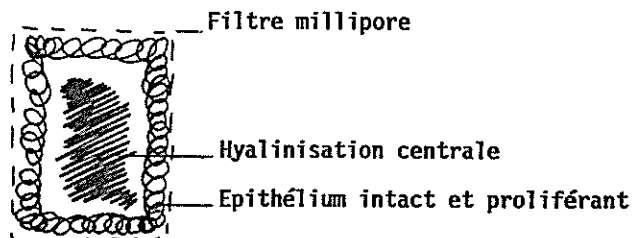
- Après 5 semaines, il est très difficile d'identifier la greffe en tant que telle. Les lésions de type endométrial sont abondantes.

Les chambres de diffusion :

- Déjà à une semaine, il y avait dans quelques cas, hyalinisation complète du stroma avec néanmoins des cellules épithéliales intactes. La dégénérescence était plus prononcée au centre des fragments endométriaux.

- A 3 semaines, dans d'autres cas, le centre de l'implant était hyalinisé, mais la périphérie, adjacente à la surface interne de la chambre, semblait normale.

- A 4 semaines, l'endomètre montrait une hyalinisation centrale avec un épithélium intact en périphérie. L'épithélium était souvent vu proliférant le long de la surface interne de la chambre.



- Des spécimens enlevés au bout de 10, 13, 24, 37 et 49 semaines, révélèrent un épithélium intact chez 20 des 30 animaux ayant subi l'implantation d'endomètre intact, 13 des 14 ayant subi l'implantation d'endomètre altéré. On ne notait pas de différence significative, que l'endomètre fut gravidique ou non, mais apparemment, l'altération de l'endomètre par ischémie interfère avec sa possibilité de croissance dans la chambre de diffusion.

Tissus environnant les chambres de diffusion :

La formation d'un espace kystique autour de la chambre est comparable à celle induite par les implants libres. Des cellules avec une apparence épithéliale, mais sans formation glandulaire le plus souvent, furent observées, adjacentes à la surface externe de la chambre chez 17 animaux sur 44 (fréquence égale, que l'endomètre fut gravidique ou non, ischémié ou non, survivant ou non). Dans quelques cas, on a pu voir, dans le tissu immédiatement adjacent, à la surface externe de la chambre de diffusion, ou bordant la cavité kystique, des glandes de type endométrial beaucoup moins fréquentes.

Les tissus des animaux utilisés comme contrôle ne montrèrent jamais de cellules épithéliales.

Selon MERILL, ces expériences suggèrent que l'endomètre autologue de lapin peut être capable d'induire une métaplasie endométriale.

ROGER et SCOTT (58) contestent ces résultats. Ces auteurs pensent que l'on ne peut parler d'endométriose, car sur aucune des photographies des coupes il n'existe, selon eux, de stroma de type endométrial. De plus, une contamination accidentelle est probable, lorsque, comme ce fut le cas ici, l'animal est son propre contrôle (un côté du même animal ayant un transplant d'endomètre libre et de l'autre côté un endomètre dans une chambre millipore).

HOANG-NGOC-MINH, SMADJA, ORCEL (43) pensent que les foyers d'endométriose, qu'ils soient internes ou externes, se développeraient à partir de cellules de souche coelomique persistant dans la zone de transition myométrio-endométriale de l'utérus ou dans le mésothélium recouvrant l'ovaire, la trompe et l'ensemble du petit bassin, sous l'incitation de substances présentes dans les tissus endométriaux dégénérés au cours de la menstruation.

A l'appui de cette théorie, se basant sur les potentialités morpho-génétiques du blastème génital, les auteurs rappellent que le canal de Müller se constitue aux dépens d'une invagination de la paroi postérieure du coelome, ce qui fait de la muqueuse utérine une différenciation du mésothélium coelomique. Les auteurs citent les travaux de GRUENWALD portant sur des embryons de 6 - 8 semaines, montrant une parenté étroite entre l'endomètre et le mésenchyme müllérien. Il n'existe pas de membrane basale séparant l'endomètre du myomètre. Par contre, les auteurs ont montré, morphologiquement, des zones de passage entre l'endomètre et le myomètre constituées par des éléments transitionnels entre les fibres musculaires lisses et les cellules du chorion sur des foetus âgés de moins de 7 mois. Cette zone pourrait d'ailleurs selon WOODRUFF, jouer un rôle de premier plan dans la reconstitution périodique de l'endomètre normal chez la femme adulte.

HOANG-NGOC-MINH va plus loin en pensant que c'est cette zone contenant des éléments transitionnels müllériens quiescents gardant leur potentiel de fertilité, qui intervient dans la formation des foyers d'adénomyose. Il interprète autrement les images de formation d'adénomyose dans la couche superficielle du myomètre, avec présence de "diverticules" reliant ces foyers

d'endométriose à la couche basale de l'endomètre, publiées antérieurement et considérées jusqu'alors comme images de propagation de proche en proche des tubes glandulaires entourés de chorion cytogène avec pénétration de la couche basale de l'endomètre dans le myomètre : il y voit au contraire, une extension vers l'endomètre de foyers d'adénomyose formés dans la zone myométrio-endométriale. Il s'agirait d'une migration centrifuge des foyers d'endométriose interne vers la cavité utérine, comme physiologiquement le font les tubes glandulaires qui poussent à partir des culs-de-sac glandulaires situés dans la couche basale vers la cavité utérine.

Les foyers d'adénomyose seraient simplement des dystrophies ou mieux, des hamarta, se développant à partir des éléments du blastème génital müllérien.

Cette conception histogénétique, attribuant à la souche müllérienne, ou pour être plus précis, à la souche coelomique, la genèse de l'endométriose utérine, permettrait de l'unir étroitement à l'endométriose externe. HOANG- NGOC- MINH et ses collaborateurs pensent que le mésothélium recouvrant l'ovaire, la trompe, le petit bassin et les viscères qui s'y trouvent, possèdent sans discontinuité des potentialités de croissance et de différenciation identiques à celle du blastème génital müllérien. Ainsi, il évoque dans la pathogénie de l'endométriose externe, la métaplasie de cellules sub-coelomiques totipotentes sous l'influence de sang menstruel régurgité par la trompe dans le petit bassin. Cette conception permettrait d'expliquer la similitude morphologique de l'endométriose avec l'endomètre, bien que les aptitudes biologiques soient différentes. Il existerait une parenté entre l'endomètre et l'endométriose, mais non une filiation.

Une étude de la morphologie comparée du mésothélium péritonéal et de l'épithélium germinatif de l'ovaire, a été effectuée par ces mêmes auteurs (45) sur 23 pièces d'hystérectomie avec annexectomie bilatérale pour léiomyomes utérins, dont 13 cas d'endométriose péritonéale associée. Dans un premier temps, il retrouvèrent des caractères structuraux communs au mésothélium péritonéal et à l'épithélium germinatif ovarien, normaux : il s'agit d'un épithélium pavimenteux unistratifié.

En étudiant ce même tissu, au voisinage des foyers d'endométriose, ils voient une transformation progressive des cellules du mésothélium péritonéal ou de l'épithélium germinatif en cellules cubiques, puis cylindriques. Leurs noyaux s'allongent et se dressent perpendiculairement à la membrane basale qui reste toujours présente. La couche de mésothélium s'invagine parfois profondément dans le tissu conjonctif sous-jacent, se ramifie et donne parfois des structures glanduliformes. Ces formations tubulaires sont revêtues de cellules prismatiques à noyaux allongés, entourées d'un chorion plus ou moins pauvre. Les cellules, en microscopie électronique, possèdent des caractères appartenant aux cellules endométriales au stade folliculinique, peu différenciées.

Ces aspects histologiques sont suggestifs pour les auteurs, du processus de métaplasie müllérienne des séreuses aboutissant à l'endométriose.

Mais comment expliquer les localisations en des endroits non recouverts d'une séreuse ? par exemple, le col utérin ou les cicatrices.

Dans une 3ème publication (44), la même équipe rapporte 3 cas d'endométriose cervicale, dont 2 de découverte histologique sur étude de pièces opératoires d'hystérectomie pour léiomyomes utérin(s) chez des femmes de 45 et 48 ans. Il s'agit de 2 cas d'endométriose primaire de l'endocol, se développant en plein dans celui-ci et, d'après les auteurs, ne provenant ni de la propagation d'une adénomyose (rares foyers d'adénomyose dans un cas, et absence d'adénomyose dans l'autre), ni de la métaplasie des cryptes glandulaires endocervicales (dans les 2 cas, les 2 types de glandes endométriales et endocervicales présentaient des aspects totalement différents).

Le 3ème cas est un endométriose exocervicale se développant profondément dans le chorion, sous l'épithélium malpighien ulcéré en un point. L'intervention (biopsie à la pince de Novak) a été réalisée dans le cadre d'un bilan d'une métrorragie à la suite d'un rapport sexuel. HOANG-NGOC-MINH repousse l'hypothèse d'une greffe sur les notions suivantes :

* la difficulté de concevoir que des amas de cellules provenant de la couche de l'endomètre ayant subi une ischémie pré-menstruelle puissent s'implanter ;

* que ces fragments endométriaux dégénérés puissent s'accrocher à la muqueuse endo-cervicale pour la traverser et s'implanter dans le stroma malgré le flux descendant de mucus élaboré par la muqueuse endométriale (de 60 mg au début du cycle jusqu'à 700 mg par jour au moment de l'ovulation) et les battements ciliaires, le tout ayant pour effet de repousser tous les débris cellulaires vers le vagin ;

* la situation profonde, sous l'épithélium de revêtement, de ces foyers d'endométriose cervicale.

Il interprète les images d'invagination des parois glandulaires observées dans les foyers d'endométriose exocervicale, comme une compression, une résultante des forces mécaniques de croissance exercées au niveau des glandes, par suite de la différence de structure entre les glandes endométriales et le stroma de l'endocol riche en fibroblastes. L'hémorragie interstitielle observée fréquemment dans les foyers d'endométriose exocervicale résulterait de la rupture des capillaires se trouvant dans le chorion entourant les tubes glandulaires.

Tout ceci l'incite à penser que "les foyers d'endométriose cervicale se développent à partir des éléments du blastème müllérien persistant dans l'endocol sous l'incitation du sang menstruel qui pénètre dans le chorion à travers de petites brèches de la muqueuse, qu'elles soient endo ou exocervicales, déterminées par les traumatismes. Il est plus vraisemblable que ce sont des substances de dégradation ou des protéines libérées dans le sang menstruel par les cellules endométriales dégénérées, et non les cellules elles-mêmes, qui jouent un rôle important dans l'étiogenèse de l'endométriose".

Pour séduisante que soit cette théorie, on peut néanmoins remarquer que :

* la première objection n'élimine pas forcément l'hypothèse d'une implantation, mais explique seulement sa rareté. L'endométriose cervicale n'a qu'une probabilité de survenue qu'une fois sur x menstruations chez y femmes ;

* la 2ème et la 3ème objections s'appliquent également au sang menstruel et à la difficulté de celui-ci d'atteindre la situation profonde décrite, malgré de telles conditions.

On peut aussi se demander pourquoi les cellules de souche coelomique, une fois stimulées, donneraient toujours du tissu endométrial et non un autre tissu et comment expliquer les localisations endométriales rarissimes.

Dans une publication antérieure, GRUENWALD (32) dit pouvoir expliquer toutes les localisations possibles d'endométriose. Celle-ci aurait toujours une origine locale.

Selon lui, comme c'est l'épithélium coelomique et le conjonctif sous-jacent qui donnent naissance aux canaux de Müller, ces tissus et leurs dérivés doivent être considérés comme porteurs de développement potentiel de formation endométriale, en particulier l'épithélium des cavités séreuses de l'organisme, les gonades et les extrémités. Cet auteur constate que dans les stades très précoces, la paroi coelomique ne consiste pas en un épithélium bien défini et en un tissu conjonctif, nettement identifiables. Il y a progression morphologique d'un tissu vers l'autre. Beaucoup de cellules filles de la couche superficielle s'enfoncent plus profondément dans le tissu et deviennent une part du mésenchyme. Ainsi la paroi coelomique du jeune embryon peut être considérée comme une unité comprenant à la fois les couches superficielles et profondes. Plus tard, chez l'embryon humain durant la 4ème et la 5ème semaine du développement, la

couche superficielle montre toutes les structures caractéristiques d'un épithélium typique, mais GRUENWALD pense que cet épithélium est encore capable de coopération avec le mésenchyme adjacent en formant une unité fonctionnelle commune et ceci surviendrait particulièrement pendant les premiers stades de formation des organes à partir de la paroi coelomique. Cet auteur note également la facilité des cellules de la paroi coelomique à se transformer d'épithélium en mésenchyme et vice-versa, ce qui serait manifeste dans les organes se développant à partir de ces tissus. Ainsi les canaux de Müller, quoique théoriquement originaires de la portion épithéliale de la bordure coelomique, peuvent donner naissance à une part du mésenchyme entourant le canal lui-même. Ainsi c'est tout l'utérus, (en incluant les tissus non épithéliaux) qui dérive de façon plus ou moins directe des canaux de Müller. Même si une différenciation secondaire a beaucoup éloigné ces cellules de leurs cellules-ancêtres, elles restent comme celles-ci, porteuses de potentialité et en particulier sont capables de se différencier en cellules endométriales : ainsi peut être expliquée l'adénomyose.

L'auteur explique de la même façon l'endométriose des extrémités : les canaux de Müller naissent d'abord en région thoracique supérieure, d'une invagination longitudinale de l'épithélium coelomique, sur la face latérale du mésonephros. Il est alors très proche du mésoblaste para-axial et en particulier du mésoderme pariétal à l'origine des bourgeons des membres. A cette époque, selon GRUENWALD, la paroi coelomique participerait à la production de cellules pour ces tissus. Les ébauches des membres contenant donc des cellules coelomiques, il serait possible pour des cellules descendant de ces tissus, de se différencier en endomètre.

S'il est certain que les cellules de l'épithélium coelomique donnent (comme tous les autres tissus embryonnaires à ce stade) beaucoup de dérivés à l'origine de tissus adultes et que l'on peut toujours expliquer une endométriose quelle que soit sa topographie par une migration de cellules coelomiques à ce niveau, lors d'un stade embryonnaire précoce, cette théorie n'explique pas pourquoi ce serait toujours de l'endomètre qui serait reproduit et non pas un des nombreux tissus dont l'épithélium coelomique est également à l'origine.

C - LE CA 125

KRAPP et BAST ont produit un panel d'anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes de membranes des cancers épithéliaux de l'ovaire humain. Pour ce faire, ils ont immunisé des souris Bab1/c avec des cellules tumorales provenant d'un cystadénocarcinome papillaire séreux. Les cellules spléniques des animaux immunisés furent fusionnées avec des cellules de la lignée plasmocytaire P3/Nb-1 puis clonées. La culture de ces clones révéla un anticorps monoclonal particulier baptisé OC 125. Son antigène fut nommé CA 125.

Dans le tissu humain adulte, le CA 125 fut détecté dans l'endocol, l'endomètre, les trompes, le péritoine, la plèvre et le péricarde. Dans le tissu foetal humain, il fut détecté dans l'épithélium müllérien, l'épithélium ombilical, le péritoine, la plèvre et le péricarde. Il ne fut pas trouvé dans l'ovaire du foetus ni de l'adulte normal.

Le CA 125 fut partiellement purifié ; c'est un complexe membranaire de glycoprotéines avec un poids moléculaire à 200 kilodaltons.

Pour BARBIERI (3), cette découverte est en faveur des théories embryologiques de l'endométriose. En effet, le CA 125 serait un antigène de différenciation de l'épithélium coelomique "oncofoetal" ; sa fonction précise est encore inconnue.

En pathologie, le CA 125 est trouvé à un taux significatif, par ordre décroissant :

* Pour la grande majorité des patientes (80 %) atteintes d'un carcinome épithélial non mucineux de l'ovaire. Son intérêt n'est pas tant diagnostique, que surtout pronostique : il permet le suivi thérapeutique des patientes. Le taux de CA 125 doit normalement chuter après le traitement de la maladie. La réascension des taux doit faire craindre une reprise évolutive de la maladie avant toute manifestation clinique.

Cependant, un taux normal n'est pas nécessairement rassurant même lorsque le taux initial était élevé. Il existe des cas où après une chute initiale du CA 125, la progression de la maladie n'a pas été associée à une remontée du niveau du marqueur.

* La seconde pathologie s'accompagnant d'une augmentation des taux sériques de CA 125 par rapport à la normale (avec des taux en moyenne 10 fois inférieurs) est l'endométriose et notamment les stades III et IV (selon la classification révisée de l'American Fertility Society). Ici, l'augmentation serait effective dans 50 % des cas. Par contre, pour les patientes suspectes de stades I ou II, l'élévation dans la plupart des cas n'est pas nette. De nombreux auteurs conseillent d'effectuer les prélèvements sanguins pendant les menstruations afin de diminuer le taux de faux-négatifs dans la détection de l'endométriose (en effet, et ce, quel que soit l'état physiologique ou pathologique, les niveaux sériques de CA 125 sont transitoirement augmentés pendant les règles).

Les modifications du niveau sérique de CA 125 sont également corrélées avec l'évolution clinique de l'endométriose, des auteurs ayant également proposé ce test comme prédiction des résultats thérapeutiques et annonce des rechutes. On ne sait pas si les fluctuations du CA 125 sont en rapport avec le volume de l'endométriose ou avec sa réponse au traitement hormonal ou chirurgical.

* Dans l'adénomyose,

* puis parfois :

---> le 1er trimestre de la grossesse : 20 % des cas ;

---> les maladies inflammatoires pelviennes chroniques ;

---> en post-opératoire dans la chirurgie gynécologique ;

---> le carcinome de l'endomètre ou des trompes ;

---> les cancers gastro-intestinaux ;

---> le cancer du sein ;

---> certaines maladies bénignes du foie et du péritoine.

BARBIERI (4) pense que le niveau sérique de CA 125 est plus élevé chez les femmes ayant une endométriose étendue, par au moins deux mécanismes :

* les cellules endométriosiques paraissent avoir une plus grande concentration au niveau de leur membrane en antigène CA 125 que les cellules de l'endomètre eutopique.

Ceci est encore pour BARBIERI un argument en faveur de l'hypothèse pathogénique de la métaplasie coelomique qui permet à ces cellules d'exprimer plus d'antigène CA 125.

* l'inflammation, toujours associée à l'endométriose qui, en augmentant la perméabilité capillaire, augmente le passage sanguin des antigènes membranaires CA 125 des cellules ectopiques dans la circulation.

D - LES TRAVAUX SUR LE LIQUIDE PERITONEAL et L'HYPOTHESE
D'HALME

Le liquide péritonéal constitue l'environnement naturel des principales étapes du processus de reproduction. Il contient physiologiquement une population cellulaire de l'ordre de 6 à 7 millions de cellules constituées principalement de macrophages (environ 90 %), mais également de lymphocytes en nombre plus réduit (près de 10 %). Cette très forte prédominance de cellules immuno-compétentes (présentes à ce niveau pour assurer la défense anti-infectieuse de la cavité abdominale) a récemment conduit un certain nombre d'auteurs à évaluer les modifications de ces sous populations au cours de l'endométriose. Ils ont également proposé certaines hypothèses pour relier et la physiopathogénie de l'endométriose et la stérilité décrite dans cette affection, aux anomalies constatées. Ce sont ces anomalies que nous décrirons brièvement pour arriver à l'hypothèse d'HALME sur l'étiologie de l'endométriose péritonéale.

1 - Les variations quantitatives des sous populations leucocytaires du liquide péritonéal :

L'augmentation du nombre des macrophages péritonéaux a été décrite initialement par HANNEY (38) en 1981 (puis d'autres auteurs dont HALME) qui a constaté une augmentation du nombre des macrophages péritonéaux au cours de l'endométriose. De même, certaines équipes (dont celles de CHACHO en 1986, de HILL en 1988) ont mis en évidence une augmentation de la concentration de macrophages dans cette pathologie.

HILL a travaillé sur les sous populations leucocytaires, à l'aide de la cytofluorométrie de flux, après avoir marqué par des anticorps monoclonaux fluorescents les différentes sous populations. Il a constaté une augmentation des lymphocytes T pour les stades I et II de l'endométriose (significatif pour le stade II), mais également une augmentation des lymphocytes T amplificateurs (toujours significatif pour le stade II). On constate également une augmentation significative de la sous population NK repérée par l'anticorps monoclonal NHK1 pour les stade I et II.

En terme de concentration, quand on rapporte ces quantités au volume péritonéal, l'augmentation des lymphocytes T et des lymphocytes T amplificateurs est alors significative pour les stades I, II.

2 - Les marqueurs d'activation des leucocytes péritonéaux au cours de l'endométriose :

---> les marqueurs d'activation histologiques des macrophages :

Les premiers travaux ont été initiés par HALME (36) en 1983, qui ont mis en évidence, par des techniques histologiques classiques, une augmentation des phosphatases acides comme reflet de l'activation macrophagique. L'auteur ne note pas d'augmentation de l'expression de la myéloperoxydase chez les patientes porteuses d'endométriose. Cela témoigne d'un nombre plus faible de cellules monocytaires, vraisemblablement consécutif à une différenciation plus rapide en macrophages des cellules monocytaires qui pénètrent dans le liquide péritonéal au cours du cycle.

Puis le même auteur, en 1984, mettait en évidence l'augmentation de l'expression de certaines de ces enzymes lysosomiales (phosphatases acides, leucine-amino-transférase) qui témoignent d'une plus grande activité des macrophages. Ces travaux furent confirmés par d'autres auteurs.

En 1987, HALME (37), en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes de la membrane macrophagique, a démontré l'activation macrophagique en mettant en évidence l'augmentation de la fluorescence des macrophages péritonéaux d'origine endométriosique, comparativement à ceux des patientes non endométriosiques.

---> Les monokines synthétisées :

Les monokines appartiennent au groupe des cytokines qui sont des facteurs glycoprotéiques synthétisés par des cellules sensibilisées. Parmi les cellules susceptibles de produire de tels facteurs, on peut citer : les macrophages activés, les cellules du système lymphocytaire, les cellules du système réticulo-endothélial, les fibroblastes, les cellules hématopoïétiques.

Parmi les monokines qui ont été à ce jour impliquées dans les études sur l'endométriose péritonéale, on peut citer : l'interleukine 1 et le TNF. Ces deux cytokines ont des propriétés voisines et très variées : elles sont capables entre autre, de stimuler la synthèse des lymphokines par des lymphocytes T activés, de stimuler la production de G-CSF et de GM-CSF et d'induire la croissance des fibroblastes et des cellules endothéliales. Elles interviennent également, pour la première, dans la synthèse des protéines de la phase aiguë de

l'inflammation, et pour la seconde, dans les processus de lyse tumorale. Récemment une augmentation de l'interleukine 1 et du TNF a été mise en évidence dans le liquide péritonéal au cours de l'endométriose par FAKIH (23) et EISERMANN (21).

L'HYPOTHESE D'HALME

HALME et son équipe (37) ont effectué en 1987, des ponctions au niveau du cul-de-sac de Douglas chez des patientes subissant une coelioscopie, soit pour bilan de stérilité (223 patientes), soit pour ligature tubaire chez des femmes fertiles (102 patientes). Le maximum de liquide péritonéal était recueilli et les macrophages furent étudiés et isolés. Les résultats furent les suivants :

* en ce qui concerne le nombre de macrophages : le nombre total de macrophages péritonéaux chez des femmes fertiles en bonne santé, était de $6,5 \pm 1,0$ million. Chez des femmes présentant une endométriose aux stades précoces, cette valeur était de $15,2 \pm 1,6$ millions (différence significative). Chez des patientes présentant une stérilité inexplicée, le taux était légèrement plus élevé que la normale ($8,7 \pm 0,9$ million).

HALME écrit même "par aspiration de tout le liquide péritonéal et l'analyse de son contenu en macrophages, on peut prédire le diagnostic d'endométriose si le nombre est très augmenté (avec 99 % de confiance si le compte est supérieur à 13 millions)", "les patientes avec une cause de stérilité inconnue peuvent être identifiées comme ayant un volume de liquide péritonéal significativement augmenté, mais sans élévation des macrophages.

* distribution dans la taille des macrophages : les macrophages péritonéaux normaux sont de la taille des monocytes ; chez les femmes avec endométriose, la taille des macrophage est augmentée, ce qui pourrait refléter selon HALME, des cellules matures actives associées à une situation d'inflammation chronique.

* expression des marqueurs macrophagiques monoclonaux : les auteurs ont comparé l'expression de plusieurs marqueurs des macrophages péritonéaux de patientes atteintes d'endométriose sévère, par rapport à ceux des macrophages péritonéaux de patientes indemnes d'endométriose et à ceux des monocytes périphériques. Plusieurs marqueurs paraissaient être plus élevés sur les macrophages péritonéaux de patientes atteintes d'endométriose que sur celles indemnes d'endométriose ou les monocytes périphériques.

Cela ne reflète pas nécessairement une augmentation de la densité à la surface des cellules, car une augmentation de taille de la cellule l'explique à elle seule.

* fonction membranaire macrophagique : les auteurs ont évalué l'intégrité fonctionnelle des récepteurs de la membrane des macrophages par mesure de la mobilité de différents récepteurs aux antigènes. Une redistribution appropriée des marqueurs fluorescents à un pôle de la cellule (capping) ne fut trouvée que chez 3 des 16 patientes fertiles, mais 8 des 9 patientes avec endométriose.

Tandis que les monocytes périphériques de culture et que les macrophages "endométrieux" étaient compétents et pour le "capping" et pour internaliser les molécules, les macrophages péritonéaux normaux étaient incapables de faire les deux ou au moins furent incapables d'internaliser les antigènes. Ces résultats montrent que des différences distinctes dans la fonction à la surface des cellules ou de changements dans les éléments du cytosquelette existent entre les macrophages péritonéaux normaux et des macrophages péritonéaux de femmes atteintes d'endométriose péritonéale.

HALME pense que les macrophages péritonéaux chez la femme sont recrutés normalement à partir d'un pool de monocytes circulants qui se maturent en un point inconnu du compartiment péritonéal. La migration des monocytes doit être maximale au moment où la cavité péritonéale est exposée au sang, aux débris cellulaires, sperme ou liquide folliculaire. Mais chez la femme normale, il y a restriction de la fonction de la membrane cellulaire, ce qui pourrait être une manifestation d'une maturation limitée de ces cellules, ce qui serait une mesure de sécurité pour prévenir une éventuelle décharge de médiateurs de l'inflammation comme les enzymes lysosomiales ou les prostaglandines. Dans l'endométriose, ce mécanisme de sécurité serait absent ou diminué et les macrophages seraient capables de devenir matures : d'où les effets négatifs sur la fonction de reproduction. HALME pense même que lorsque ces macrophages péritonéaux dérivés des cellules monocytaires ont atteint un niveau de maturation suffisante, ils ont un potentiel de sécrétion de substances stimulant la croissance cellulaire.

Les facteurs de croissance produits au cours de l'activation macrophagique pourraient agir sur les cellules endométriales libérées par le reflux menstruel dans la cavité péritonéale et favoriser leur implantation. Les cellules endométriales implantées subiraient les modifications cycliques de l'endomètre et leur nécrose, contemporaine des règles, libérerait des facteurs chimiotactiques et activateurs pour les macrophages : ainsi se trouve créé, chez les femmes atteintes d'endométriose un véritable cercle vicieux.

L'hypothèse que les macrophages puissent être arrêtés dans leur différenciation est une nouveauté. Il n'existe pas d'autre exemple connu dans le règne animal : ces cellules subissent toujours une différenciation dans le sens d'une maturation dans les tissus.

Pour FLOWERS, l'augmentation de taille, de l'activité fonctionnelle et de la durée de vie des macrophages, n'est que la résultante de la stimulation représentée par les cellules endométriales nécrotiques ectopiques. Il ne s'agit que d'une réponse adaptative à une situation chronique.

Il est à noter qu'HALME lui-même, dans une autre étude, ainsi que d'autres auteurs et notamment HANEY (38) insistent sur le nombre plus faible de macrophages retrouvés chez les patientes porteuses d'une obstruction tubaire, qu'elle soit proximale ou distale. Cette notion, mise en parallèle avec le nombre élevé de macrophages retrouvés pendant la période menstruelle, conforte la théorie du reflux menstruel tubaire actuellement admise par la très grande majorité des auteurs.

E - ENDOMETRIOSE ET IMMUNITE

---> Endométriose et auto-immunité :

De nombreuses équipes ont travaillé depuis quelques années sur l'étude du système immunitaire chez les femmes atteintes d'endométriose. Ces études ont porté, dans la grande majorité des cas sur des femmes stériles atteintes d'endométriose (celle-là étant malheureusement grande pourvoyeuse de celle-ci : 40 % des stérilités féminines seraient dues à l'endométriose, selon des études américaines) dans le but d'éclaircir la physiopathogénie de la stérilité de la femme atteinte d'endométriose aux stades I et II (selon l'American Fertility Society). Les chercheurs ayant essayé de documenter une altération du système immunitaire de patientes stériles atteintes d'endométriose, se sont surtout concentrés sur 3 points :

* la démonstration de dépôts d'immunoglobulines ou de complément dans l'endomètre (on peut noter que ces dépôts n'ont jamais été cherchés dans les foyers d'endométriose). Mais ceci n'est pas spécifique à l'endométriose, des résultats similaires ont été montrés chez les patientes atteintes de maladies inflammatoires pelviennes.

* une différence au niveau de leur taux sérique et/ou du liquide péritonéal, de facteurs immuns non spécifiques : IgA, IgM, IgG, le complément total et ses fractions C3 et C4.

* certaines équipes trouvent des taux augmentés, diminués ou identiques de certaines immunoglobulines ou certaines fractions du complément chez des patientes stériles atteintes d'endométriose par rapport à des groupes témoins variables : femmes stériles sans endométriose, ou femmes fertiles en bonne santé, ou femmes subissant une laparotomie quelle qu'en soit l'indication.

* aucune équipe n'a pu démontrer l'existence d'un anticorps spécifique d'un antigène endométrial qui aurait été isolé, dans le sérum ou le liquide péritonéal de patientes stériles atteintes d'endométriose.

Les premières publications de perturbations immunitaires ont fait classer un peu vite, pour certains auteurs, l'endométriose dans les maladies de système. En fait, il semble que s'il existe des perturbations auto-immunes, elles seraient plus probablement des conséquences de la maladie, c'est-à-dire stimulées par les implants endométriaux ; quoiqu'il en soit, il semble un peu prématuré de conclure.

---> DMOWSKI (18) a étudié l'immunité à médiation cellulaire. Il a comparé la réponse immunitaire de 5 guenons rhésus porteuses d'une endométriose pelvienne spontanée, à 5 guenons rhésus du même âge, de même parité, indemnes d'endométriose. Cette étude a consisté dans un premier temps à apprécier la réaction d'hypersensibilité retardée des 10 animaux après injections à chacun d'eux de sérum salé, de phytohémagglutinines et d'antigènes extraits à partir de

fragments d'endomètre. Cette réaction a été jugée en fonction du degré d'infiltration lymphocytaire périvasculaire au niveau du derme où les injections ont eu lieu. Cette infiltration était significativement réduite aux lieux d'injections de l'antigène provenant de l'endomètre, et cela seulement chez les guenons porteuses d'endométriose.

Dans une 2ème phase, une étude in vitro de la stimulation des lymphocytes provenant de chacun des animaux par les antigènes endométriaux, des antigènes péritonéaux et par la phytohémagglutinine, a été réalisée. La stimulation lymphocytaire par l'antigène endométrial a été significativement plus faible chez les guenons porteuses d'une endométriose alors que la réponse au mitogène et aux autres antigènes a été identique chez tous les animaux.

DMOWSKI en conclut qu'il existe une diminution de l'immunité cellulaire chez les guenons rhésus développant une endométriose spontanée.

Si cela est confirmé et s'il est prouvé que cette diminution est antérieure au développement de l'endométriose, cela pourrait expliquer pourquoi seulement certaines femmes développent une endométriose malgré la grande fréquence du reflux tubaire.

CONCLUSION

Nous voici au terme de cette étude : aucune théorie ne nous semble entièrement expliquer de façon cohérente la survenue d'une endométriose quelle que soit sa localisation.

Les théories métastatiques sont incapables d'expliquer la survenue d'une endométriose chez la femme atteinte de syndrome de Turner traitée par oestrogénothérapie ou les rares cas cités dans la littérature d'endométriose du nourrisson féminin.

Les théories métaplasiques ne peuvent expliquer la survenue d'endométriose dans des endroits ne dérivant pas directement ou indirectement de l'épithélium coelomique, ni pourquoi cette métaplasie se ferait toujours en endomètre utérin.

Les perturbations immunologiques semblent plus être une conséquence, qu'une cause d'endométriose, mais il serait très prématuré de conclure sur ces travaux.

La physiopathogénie de l'endométriose reste toujours une passionnante énigme...

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AIMAKLU V.E., OSYNKOYA B.O.
Endometriosis externa in Ibadan, Nigeria.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1981, 110, 489.
- 2 - ASSOR D.
Endometriosis of the lung : report of a case.
Am. J. Clin. Patholo, 1972, 57 : 311 - 315.
- 3 - BARBIER R.L.
Elevated serum concentrations of CA 125 in patients
with advanced endometriosis.
Fertility and sterility, May 1986, vol. 45, n°5.
- 4 - BARBIERI R.L.
CA 125 in patients with endometriosis.
Fertility and sterility, June 1986, vol. 45, n° 6.
- 5 - BERTRAND et Coll.
Endométriose de la paroi abdominale après césarienne.
Bull. Féd. Soci. Gynéco. Obst. Fr. 1966, 18, 2, 56.
- 6 - BINNS, BAO ET BANNERJEE R.
Endometriosis with Turner's syndrome treated with
cyclical oestrogen/progesterone - case report.
Br. J. Obstet. Gynecol. 1983, 90 : 581 - 582.
- 7 - BREWER J.I.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1950, 1171.
- 8 - BROSENS I.A. and all.
A study of plasma progesterone, oestradiol 17 B;
prolactin and LH levels, and the luteal phase
appearance of the ovaries in patients with
endometriosis and infertility.
Br. J. Obstet. Gynecol, 1978, 85, 246.
- 9 - BUTTRAM V.C., BETTS J.W.
Endomedriosis.
Curr. Prob. Obstet. Gynecol. 1979, 49, 562.
- 10 - CAMERON H.M., PARD W.W.
Decidual tissue within the lung.
J. Obstet. Gynecol. Br Commonw, 1965, 72 : 748 - 752.

- 11 - CHATTERJEE S.K.
Scar endometriosis : A clinico-pathology study of 17 cases.
Obst. Gynecol. 1980, 56, 1 : 81 - 84.
- 12 - CRAMER D.W. and al.
The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise.
JAMA, 1986, 255, 1904.
- 13 - CROMBET G.
L'endométriose bronchique.
Thèse, Lille II, 1987.
- 14 - CULLEN T.S.
New signs in ruptured extra-uterine pregnancy.
Am. J. Obst. 1918, 78, 457.
- 15 - CUNEO B., MARCILLE M.
Lymphatiques de l'ombilic
Bull. Mem. Soc. Anat. Paris, 1901, 76, 580 - 583.
- 16 - DAS GUPTA S.
Endometriosis in the thumb.
Indian M.A., April 1985 vol. 83, 4.
- 17 - DIZEREGA G.S., BARBER D.L. and HODGEN G.D.
Endometriosis : role of ovarian steroids in initiation maintenance and suppression.
Fertil. Steril. 1980, 33 : 649.
- 18 - DMOWSKI W.P. and RADWAN SKA E.
Currents concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis.
Acta. Obst. Gyneco, Scand. 1984, 123 : 29 - 33.
- 19 - DOCKERTY M.B.
Minn Med, 1949, 32, 806.
- 20 - DONNEZ J., LANGEROCK S. and THOMAS K.
Peritoneal fluid volume, 17 beta-oestradiol and progesterone concentrations in women with endometriosis and/or luteinized unruptured follicle syndrome.
Gynecol. Obst. Invest. 1983, 16 : 210 - 220.

- 21 - EISERMAN J., ODEM R.R., GAST M.J., COLLIN J.L.,
PINEDA J.
Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women
undergoing laparoscopic surgery.
Fertil. Steril. 1968, 50, 573 - 579.
- 22 - ERNY R., GUERARD P., SERMENT G.
Endometriose digestive.
Rev. Franç. Gynec. 1975, 5 : 259 - 64.
- 23 - FAKIH B., BAGGETT B., HOLTZ G., TSANG K.Y., Lee
WILLIAMSON H.O.
Interleukin 1 - a possible role in the infertility
associated with endometriosis.
Fertil. Steril, 1987, 47 : 213 - 217.
- 24 - FALLON J.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1950, 1172
- 25 - FELSON H., MAC GUIRE J., WASSERMAN P.
Stromal endometriosis involving the heart.
American Journal of medicine, Decemer 1960, 1072 - 1076.
- 26 - FOSTER D.C., STERN J.L. and all.
Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis.
Obstet. Gynecol. 1981, 58 : 552 - 556.
- 27 - GEIST S.H.
Am. J. Obst. and gynecol. 25 : 751 - 1933.
- 28 - GUIDICE L. and col.
Serum levels of CA 125 in patients with endometriosis :
a preliminary report.
Fertility and sterility, June 1986, 45, 6.
- 29 - GRABB A., CARR L., GOODMAN J.D., MENDELSON D.S.,
COHEN B., FINKEL L.
Hepatic endometrioma.
J. Clin. Ultrasound 1986, 14 : 478 - 480.
- 31 - GROUPE D'ETUDE DE L'ENDOMETRIOSE
2ème journée du groupe d'étude
Laboratoires Winthrop, Paris, 1989.

- 32 - GRUENWALD P.
Origines of endometriosis from the mesenchyme of the
coelomic walls.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1942, 44 : 470 - 474.
- 33 - GUEZ G. et TOURNE C.E.
Endométriose génitale.
Enc. Med. Chir. Gynécologie Paris, 1978, 10, 150.
- 34 - HALME J., HAMMOND M.G., MULKA J.F., RAJ S.G.,
TALBERT L.M.
Retrograde menstruation in healthy women and in
patients with endometriosis.
Obst. Gynecol. 1984, 64 : 151 - 154.
- 35 - HALME J., BECKERS, HAMMOND M.G., RAJ. S.
Pelvic macrophages in normal and infertile women. The
role of patents tubes.
Am. J. Obst. Gynecol. 1982, 142 : 890 - 895.
- 36 - HALME J., BECKER S., WING R.
Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages
in patients with endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984, 148, 85 - 90.
- 37 - HALME A.F., BECKER S., WING. R.
Accentuated cyclic activation of peritoneal
macrophages. Possible role in pathogenesis of
endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1987, 156 : 783 - 789.
- 38 - HANEY A.F., MUSCATO J.J., WEINBERG J.B.
Peritoneal fuild cell populations in infertility
patients.
Fertil. steril. 1981, 35 : 696 - 698.
- 39 - HARBITZ H.F.
Acta chir. Scandinav. 74, 1940, suppl. 30 : 1934
- 40 - HARTZ P.H.
Occurence of decidue like tissue in the lung.
Lancet, 1963, 1 : 472 - 474.
- 41 - HERICHSEN E.
Am. J. Obst. et Gynécol. 1949, 58, 924.

- 42 - HILL J.A., FARIS H.M.P., SCHIFF J., ANDERSON D.J.
Characterization of leucocyte subpopulations in the
peritoneal fluid of women with endometriosis.
Fertil. Steril. 1988, 50 : 216 - 222.
- 43 - HOANG-NGOC-MINH, SMADJA A., ORCEL L.
Une conception histogénique unitaire des endométrioses
internes et externes.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1986, 15, 1 : 29-35.
- 44 - HOANG-NGOC-MINH, SMADJA A., ORCEL L.
L'endométriose du col utérin : une hypothèse sur
l'histogénèse.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1987, 16, 587 - 593.
- 45 - HOANG-NGOC-MINH, SMADJA A., ORCEL L.
Etude morphologique comparée du mésothélium péritonéal
et de l'épithélium germinatif de l'ovaire.
Dédution histogénique sur l'endométriose.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1988, 17 : 479 - 484.
- 46 - HOBBS J.E. and BORTNICK A.R.
Endometriose of the lung.
Am. J. Obster. Gynecol. 1939 , 69 : 577.
40 : 842 - 843.
- 47 - JANNED, KAUPPILA A., KOTTO E., LANTTO T., RONHBERG L.
and VIHKOR.
Estrogen and progestin receptors in endometriosis
lesions : comparison with endometrial tissu.
Am. J. Obster. Gynecol. 1981, 141 : 562 - 566.
- 48 - JAVERT C.T.
Observations on the pathology and spread of
endometriosis based on the theory of benign metastasis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1951, 62, 3 : 477.
- 49 - KENTARO, TAKAHASHI and col.
CA 125 in an effective markers for patients with
external endometriosis and on Danazol : case reports.
Fertility and sterility, July 1988, 50, n°1.
- 50 - KENTARO, TAKAHASHI and col.
Gynecol., Obster. Invest. , 1987, 23 : 257 - 250.
- 51 - LANGMAN J.
Embryologie médicale.
Abrégé MASSON.

- 52 - LATTES R., SHEPARR D.F., TOVELL M., WYBE R.
A clinical and pathologic study of endometriose of the lung.
Surg. Gynecol. Obstet. 1956, 103 ; 552 - 558.
- 53 - LEVANDER G. et NORMANN P.
Pathogenesis of endometriosis, an experimental study.
Acta obst. gynaec. Scand. 1955, 34 ; 366 - 398.
- 54 - MACAFEE C.H.G., HARDY-GREER H.L.
Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and survey of the literature.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Communw. 1960; 67 ; 539 - 555.
- 55 - MAKHLOUF, OBERMEYER C. and al.
Endometriosis in Lebanon. A case controle study.
Am. J. Epidemiol. 1986, 125, 762.
- 56 - MERRIL J.A.
Endometrial induction of endometriosis accross millipore filters.
Am. J. Obstet. gynecol. 1966, 94, 780 - 790.
- 57 - NACHURY L.
Endométriose.
Cahiers médicaux, 1983, T9, 4 ; 161 - 166.
- 58 - PARK W.W.
The occurence of decidual tissue within the lung.
Report of a case.
J. Pathol. 1954, 47 ; 563 - 570.
- 59 - PER LANGE.
Endometriosis-like formations ? in the lymph nodes of the pelvic wall.
Acta Obstet. Gynaec. Scand. 1955, 34 ; 111 - 119.
- 60 - RABINEAU Didier.
Précis d'embryologie humaine.
Ellipse.
- 61 - RANEY B.
Endometriosis IV : Hereditary tendency.
Obstet. Gynecol, 1971, 37, 734.

- 62 - RANEY B.
Endometriosis : pathogenesis, symptomes and findings.
Clinical obstet. Gynecol. Sept. 1980, 23, 3.
- 63 - RIES E., ZTSCHN.
Geburth us gynäk ...
1897, 37, 518.
- 64 - SAMPSON J.A.
Am. J. Obstet and gynecol. 1927, 14, 422.
- 65 - SAMPSON J.A.
Am. J. Path. 3 : 93 - 117.
- 66 - SAMPSON
Am. J. Obstet. and gynecol. 1938, 36 : 819.
- 67 - SCHIFRIN B.S., EREZ S. and MOORE J.G.
Teen age endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1973, 116, 973 - 980.
- 68 - SCOTT R.B., TE LINDE R.W.
External endometriosis. The scourge of the private
patient.
Ann. Surg. 1950, 131, 697.
- 69 - SCOTT R.B., NOWAK R.J., TINDALE R.M.
Umbilical endometriosis and the cullen sign study of
lymphatic transport from pelvis to ombilicus in
monkeys.
Obstet. Gynecol. 1958, 11, 5 : 556 - 563.
- 70 - SIMPSON J.L. and al.
Heritable aspects of endometriosis.
Genetic studies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1980, 137 : 327 - 331.
- 71 - SIMPSON J.L. and al.
Clinical characteristics of familial endometrioses.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1980, 137 : 332 - 337.
- 72 - SIMPSON J.L., MALINAK L.R., ELIAS S., CARSON S.A.
and RATVANY R.A.
HLA association in endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984, 148, 395.

- 73 - TEDESCHI L.G., MASAND G.D.
Endometriosis of the intestine. A report of seven cases.
Dis. Colon. Rectum, 1971, 14 : 360 - 365.
- 74 - TE LINDE R.W. and SCOTT R.B.
Experimental endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1950, 60, 1147.
- 75 - TETSUO MASAHASHI and co.
Serum CA 125 levels in patients with endometriosis :
changes in CA 125 levels during menstruations.
Obstetrics and gynecolgy., September 1988, 72, n°3, 1.
- 76 - TUCHMANN-DUPLESSIS H., AUROUX M., HAEGEL P.
Embryologie. Travaux pratiques. Enseignement dirigé.
MASSON.
- 77 - VARANGOT J., GIRAUD J.R., BIGNON SCHNIRER J.
L'endométriase génitale. Etiologie, clinique,
biologie, pathogénie.
Bull. Ped. soc. gynécol. Obstet. 1965, 17 : 240 - 287.
- 78 - VARANGOT J.
L'endométriase, généralités.
Rev. Prat., 1969, 19, 3227 - 3228.
- 79 - WATKINS R.E.
Tr. Pacific. Cost. Soc. obst. et gynecol. 1937, 7.
- 80 - WERTHEIM E.
Die erweiterte abdominale operation bei carcinoma colli
uteri.
Arch. gynäk, Berlin, 1911, 61, 627, 1900.
- 81 - WILLIAMS T.J., PRATT J.H.
Endometriosis in 1000 consecutive coeliotomies,
incidence and management.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977, 120 - 245.
- 82 - YEH P.J.
Endometriosis within the thorax. Metaplasia or
metastatis ?
J Thorax cardiovas. surg. 1967, 53 : 201 - 205.

T A B L E des M A T I E R E S

	PAGES
INTRODUCTION	7
Chapitre I - LOCALISATION ECTOPIQUES RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE	9
PREAMBULE : LISTE DES LOCALISATIONS RAPPORTEES	10
I - L'ENDOMETRIOSE PLEURO-PULMONAIRE	12
a) Le pneumothorax cataménial	13
b) L'hémoptysie cataméniale	13
c) L'hémothorax cataméniale	14
d) Le(s) nodule(s) asymptomatique(s)	14
II - LES LOCALISATIONS VAGINALES, VULVAIRES et PERINEALES DE L'ENDOMETRIOSE	15
a) Les lésions de cicatrisation	15
b) Les lésions de propagation	16
III - L'ENDOMETRIOSE CICATRICIELLE	17
IV - L'ENDOMETRIOSE OMBILICALE	18
V - L'ENDOMETRIOSE DIGESTIVE	18
VI - LES ENDOMETRIOSES DU TRACTUS URINAIRE	20
VII - UN CAS D'ENDOMETRIOSE CARDIAQUE	21
VIII - UN CAS D'ENDOMETRIOSE HEPATIQUE	23
IX - UN CAS D'ENDOMETRIOSE AU NIVEAU DU POUCE GAUCHE	24

Chapitre II - RAPPELS EMBRYOLOGIQUES	25
INTRODUCTION	26
A - LE MESOBLASTE : SA FORMATION, SON EVOLUTION	27
1) Le mésoblaste para-axial	27
2) Le mésoblaste intermédiaire	31
3) La lame latérale	31
B - FORMATION DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ	35
a) Développement de l'appareil génital au stade indifférencié	35
I - Développement de la gonade indifférenciée	35
II - Développement des voies génitales indifférenciées	37
III - Développement des organes génitaux externes indifférenciés	39
b) Différenciation sexuelle dans le sens féminin	39
I - Au niveau de la gonade	39
II - Les voies génitales	42
III - Le sinus urogénital	44
Chapitre III - LA NOTION DE TERRAIN - LES FACTEURS DE RISQUE	46
A - LES DONNEES SOCIO-ECONOMIQUES	47
1) Facteur racial	47
2) Niveau socio-économique	47
B - ANTECEDENTS FAMILIAUX	48
C - ANTECEDENTS PERSONNELS GYNECOLOGIQUES	52
1) Anomalies congénitales du tractus génital	52
2) Rétroversion utérine	52
3) Antécédents chirurgicaux	52
4) Facteurs hormonaux	53
D - ANTECEDENTS OBSTETRICAUX	56
E - HYGIENE ET HABITUDES DE VIE	57

Chapitre IV - THEORIES PHYSIOPATHOGENIQUES	58
INTRODUCTION	59
A - LES THEORIES METASTATIQUES	60
1) Points communs endométriose - cancer	60
2) Arguments cliniques et expérimentaux en faveur de cette théorie	63
B - LES THEORIES METAPLASIQUES	77
C - LE CA 125	98
D - LES TRAVAUX SUR LE LIQUIDE PERITONEAL ET L'HYPOTHESE D'HALME	102
1) Les variations quantitatives des sous- populations leucocytaires du liquide péritonéal	102
2) Les marqueurs d'activation des leuco- cytes péritonéaux au cours de l'endo- métriose	103
E - ENDOMETRIOSE ET IMMUNITE	109
CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE	114
TABLE DES MATIERES	123
SERMENT D'HIPPOCRATE	126

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'entreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.