

# Chapitre 1

## Définition, physiopathologie et anatomopathologie

Erick Petit, Véronique Duchatelle-Dussaule

### Définition

Connue sur le plan clinique depuis quatre millénaires et identifiée histologiquement par Rokitansky en 1860, l'endométriose est définie par l'ectopie de l'endomètre en dehors de la cavité utérine.

### Physiopathologie

La physiopathologie de l'endométriose reste mal connue. L'endométriose est une entité plurielle, complexe, hétérogène, plurifactorielle, hormono-dépendante et polygénique. Aucune théorie n'explique à elle seule toutes les présentations cliniques : il n'y a pas une endométriose mais des endométrioses. Cinq grandes théories classiques peuvent l'expliquer [1–3].

La plus reconnue et validée est celle de Sampson, formulée en 1927, dite « de la régurgitation » ou reflux tubaire et « de l'implantation » [4]. Elle consiste en ce que le liquide menstruel régurgite ou reflue par les trompes, transportant des cellules endométriales viables, qui ensuite s'attachent ou s'implantent à la surface du péritoine et/ou d'un organe et se développent par le biais d'une neuroangiogenèse. Ce reflux et cette implantation prédominent dans les régions déclives, postérieures et gauches du pelvis, rendant ainsi compte de la prééminence notamment de l'atteinte ovarienne et du ligament utérosacré à gauche. Il faut cependant savoir que ce reflux tubaire est physio-

logique dans près de 90 % des cas [5], les cellules endométriales étant usuellement détruites par le système de défense immunitaire. Ceci implique donc également comme conditions au développement de l'endométriose d'autres facteurs tels que l'altération du système immunitaire, génétiques et/ou exogènes de type toxiques environnementaux (perturbateurs endocriniens).

La théorie de la métaplasie coelomique, suggérée par Meyer en 1919, est basée sur la notion selon laquelle le revêtement épithélial de la cavité péritonéale posséderait un potentiel de transformation en tissu endométrial sous l'influence de stimuli inflammatoires ou hormonaux [6]. Elle pourrait ainsi expliquer la présence d'endométriose en l'absence de règles, comme chez l'homme sous traitement œstrogénique d'un cancer de la prostate, chez la femme prépubère ou postménopausique. Cependant, plusieurs arguments la réfutent : l'endométriose devrait exister en l'absence d'endomètre – comme dans les cas d'absence congénitale de l'utérus ou chez l'homme sain – et partout où se trouvent des tissus dérivés de l'épithélium coelomique ; enfin, sa fréquence devrait augmenter avec l'âge comme pour toute métaplasie.

La théorie de l'induction, de Levander et Normann en 1955, est une extension de la précédente, basée sur le fait que des facteurs endogènes, biochimiques ou immunologiques, pourraient induire la différenciation endométriale de cellules indifférenciées. Cette théorie élaborée à partir d'un modèle animal, chez la lapine, n'a cependant jamais été confirmée chez la femme.

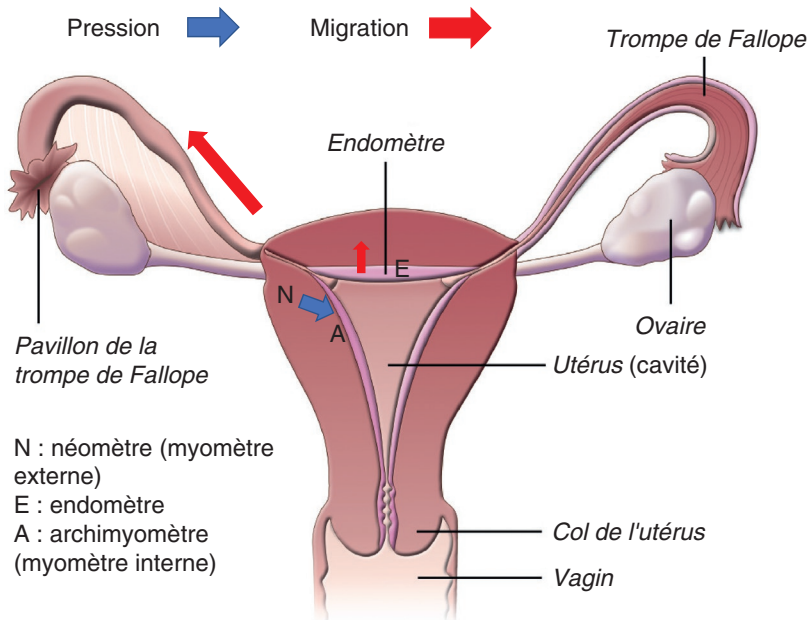
La théorie des restes embryonnaires, introduite en 1895 et 1899 par von Recklinghausen et Russel, postule que les cellules embryonnaires résiduelles d'origine müllériennes se développent sous l'influence de stimuli spécifiques. Elle pourrait expliquer notamment les exceptionnels cas d'atteinte du septum rectovaginal ou masculins. Cette théorie, qui suppose cependant que ces restes embryonnaires persistent à l'âge adulte, n'est pas prouvée et demeure purement hypothétique.

La théorie métastatique par voie vasculaire ou lymphatique (Halban en 1925 et Sampson en 1927) rend compte des très rares localisations extrapéritonéales telles que pulmonaires, péricardiques voire encéphaliques, orbitaires ou osseuses.

À cette liste classique viennent s'ajouter deux autres théories plus contemporaines : celle des cellules souches et celle de la TIAR (*tissue injury and repair*) ou théorie de l'agression et réparation des tissus :

- la première repose sur l'hypothèse d'un reflux menstruel néonatal en appui duquel vient l'existence d'un saignement vaginal chez 5 % des nouveau-nées, attribué au fait qu'en fin de grossesse l'endomètre du fœtus se décidualise puis se desquame après la naissance ; à cela s'ajoute l'obstruction fonctionnelle de l'endocol qui conduit à la régurgitation des cellules endométriales dans la cavité péritonéale. Ces cellules endométriales souches, quiescentes, s'implantent et survivent longtemps et pourraient expliquer la survenue précoce en péripubertaire de l'endométriose [7] ;
- la seconde, développée par Leyendecker, la plus récente et innovante, a l'avantage de rendre compte de l'association quasi systématique, de plus en plus reconnue par diverses équipes et reflétant la pratique courante, de l'endométriose à l'adénomyose, cette dernière faisant de l'utérus la première localisation probable de l'endométriose [8, 9]. Cette théorie est basée sur la notion de contraintes mécaniques auxquelles est soumis l'archimètre, le couple histologique indissociable de la couche basale de l'endomètre et le myomètre interne ou sous-endométrial (encore dénommé archimyomètre), du fait de l'hyperpéristaltisme ascendant de l'utérus en fin de phase folliculaire et, sur-

tout, d'une hyper- et d'une dys-contractilité du néomètre (myomètre externe) prédominant à hauteur du fond, en phase menstruelle. Ceci entraîne un autotraumatisme répété de l'utérus à hauteur essentiellement de la ligne médiane fundique et en regard des cornes endométriales où l'hyperpression est maximale, rendant ainsi compte de la dislocation et irruption des cellules endométriales basales et leur stroma au sein de l'archimyomètre (figure 1.1). C'est ainsi que se constitue l'ectopie au sein du myomètre de l'endomètre, appelée adénomyose et connue de longue date en préménopause du fait de cette activité contractile permanente de l'utérus aboutissant, avec le temps, à ce phénomène considéré comme physiologique *in fine* car constant après 40 ans. Cependant, et pour des raisons hormonales complexes comprenant une hyperœstrogénie, notamment locale, d'origine endométriale et autoentretenu par cette agression et réparation inflammatoire du tissu archimétrial, avec hyperproduction d'ocytocine également d'origine endométriale, cette ectopie endométriale au sein du myomètre, accompagnant le reflux tubaire massif intrapéritonéal de ce même endomètre potentiellement pour les mêmes raisons mécaniques, peut débiter très tôt, dès l'adolescence. Ce qui peut expliquer ainsi l'endométriose à la fois intra-utérine, ou adénomyose mais cette fois-ci pathologique, et extra-utérine en pratique très fréquemment associée chez la jeune femme. Cette théorie a l'avantage de l'unicité quant à la physiopathologie de l'endométriose et de l'adénomyose en tant que maladie ou phénotype utérin de l'endométriose. En découlent, alors, la dysménorrhée primaire intense et les ménorragies précoces avec absentéisme scolaire caractéristiques de l'endométriose débutante chez l'adolescente, et les images corrélatives en imagerie par résonance magnétique (IRM), dites « d'adénomyose », en sous-endométrial notamment à hauteur des cornes endométriales, sous forme d'irrégularité des bords de l'endomètre et de microkystes, le plus souvent, d'ailleurs, sans épaississement de la zone jonctionnelle comme on l'observe plus tardivement dans l'adénomyose physiologique après 40 ans.



**Figure 1.1. Contraintes mécaniques de l'utérus (théorie de Leyendecker).**

Source : Nancy Beauregard 2006. Autorisation de reproduction pour activité d'enseignement.

*In fine*, les implants endométriaux persistent, croissent et prolifèrent, sous l'influence d'une biosynthèse anormale des hormones stéroïdiennes avec expression altérée des récepteurs hormonaux, et par incapacité des médiateurs de l'immunité à détruire ces implants selon des mécanismes, variables d'une théorie à l'autre, et plus vraisemblablement associés de façon mal élucidée. Il s'y ajoute une probable absence d'apoptose des cellules endométriales. Il en résulte une importante réponse inflammatoire liée, entre autres, au stress oxydatif et source de phénomènes adhérentiels par cicatrisation des tissus avoisinants ainsi irrités [10–12].

## Anatomopathologie

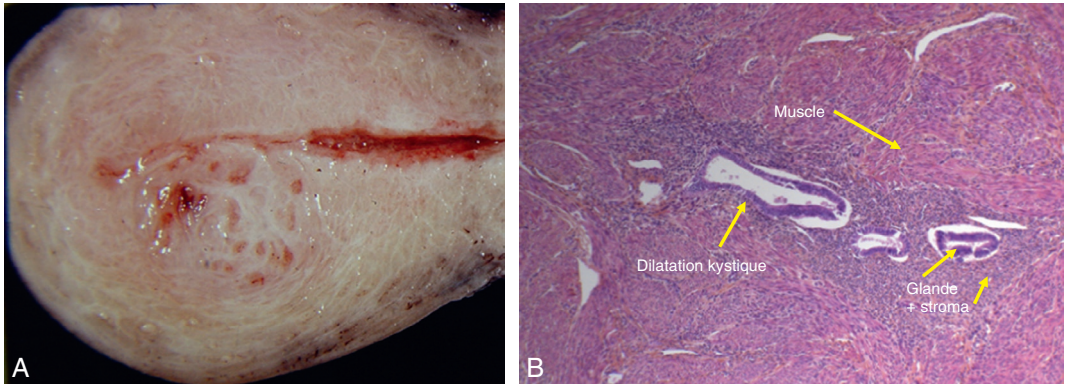
L'adénomyose, ou le phénotype utérin de l'endométriose, a été clairement défini par Bird *et al.* en 1972 comme suit : c'est l'ectopie bénigne de l'endomètre au sein du myomètre, responsable d'une augmentation volumétrique diffuse de l'utérus avec, au niveau microscopique, une ectopie d'élé-

ments glandulaires endométriaux et du stroma associée à une hyperplasie et hypertrophie myométriale réactionnelle [13]. De façon encore plus précise et traditionnelle, il est admis que la présence de muqueuse endométriale à plus de 2,5 mm de la jonction endomètre-myomètre définit l'adénomyose. Les figures 1.2a et 1.2b illustrent l'aspect macroscopique et microscopique de l'adénomyose, à propos d'un cas dit « focal » (20 % des cas), par opposition à la forme diffuse (80 %).

Pour ce qui est de l'endométriose extra-utérine, donc à distance de l'endomètre et du myomètre, il s'agit de l'ectopie endométriale dans et en dehors de la cavité péritonéale [14] : superficielle, annexielle (notamment ovarienne), et profonde (au-delà de 5 mm sous le péritoine et/ou l'infiltration au sein d'une musculature d'une structure anatomique péri-utérine telle que ligament utéro-sacré, rectum ou vessie pour les plus fréquentes) pour l'essentiel, en sachant que toutes les localisations, telles que thorax, tissus mous, os, rein, cerveau, etc. ont été décrites, hormis la rate. Dans l'absolu, il doit y avoir la présence conjointe d'un épithélium et d'un stroma endométrial, ou chorion cytogène. Cependant, l'aspect du tissu

endométrial dans ces foyers ectopiques d'endométriose est très variable en fonction de la réponse du tissu ectopique aux fluctuations hormonales du cycle menstruel et de l'ancienneté de la lésion. Ainsi, l'aspect des lésions notamment profondes sous-péritonéales, est plus ou moins hémorragique, plus ou moins fibreux, la réaction d'hyperplasie musculaire lisse et de fibrose du tissu hôte étant fondamentale (figure 1.3) et, d'ailleurs, le

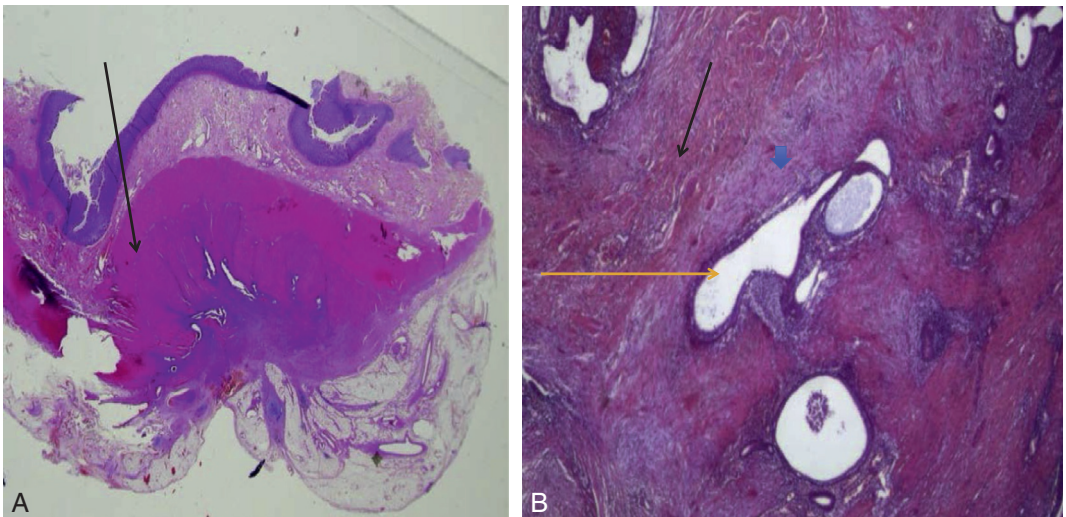
substratum essentiel de la traduction lésionnelle en imagerie. Pour le kyste ovarien endométriosique, ou endométriome, il est typiquement dit « chocolat » au niveau macroscopique, car hémorragique, sans être pour autant pathognomonique, un kyste lutéal pouvant l'être, l'analyse microscopique montrant certes idéalement des amas de cellules endométriales, mais le plus souvent il n'existe que des signes indirects tels qu'un fond d'héma-



**Figure 1.2.** Adénomyose : endomètre à plus de 2,5 mm de la couche basale.

a : aspect macroscopique ; b : aspect microscopique.

Source : Dr Duchatelle-Dussaule.



**Figure 1.3.** Endométriose extra-utérine (a et b).

Photographies microscopiques à grossissement moyen montrant des glandes endométriales (flèche orange) entourées de chorion cytotigène (flèche bleue), entourées d'hyperplasie musculaire lisse et de fibrose (flèche noire).

Source : Dr Duchatelle-Dussaule.



ties lysées associées à des débris cellulaires et du pigment à l'état libre ou dans des sidérophages. Ainsi, l'aspect macroscopique, et même histologique, n'est pas toujours très spécifique, soulignant l'importance du contexte clinique et de l'imagerie qui, le plus souvent, en revanche, le sont et relèguent ainsi au second plan la coelioscopie et l'anatomopathologie dans l'approche moderne du diagnostic d'endométriose en centre de référence.

### ● Points clés

- La physiopathologie de l'endométriose reste méconneue et plurifactorielle.
- La théorie du reflux tubaire et de l'implantation, de Sampson, est la plus reconnue et validée des cinq grandes théories classiques.
- La théorie dite *tissu injury and repair* (TIAR) de Leyendecker est la plus récente et innovante, basée sur l'autotraumatisme de l'utérus par hyper- et dyscontractilité, ayant l'avantage de rendre compte à la fois de l'endométriose classique extra-utérine et de l'adénomyose, celle-ci étant en effet un phénotype, utérin, à part entière et quasi constant de l'endométriose chez la femme jeune et ce dès l'adolescence.
- Aucune théorie n'explique cependant à elle seule toutes les présentations possibles de l'endométriose : il n'y a pas une mais des endométrioses.
- L'histologie de l'endométriose implique l'ectopie glandulaire endométriale avec son stroma et accompagnée d'une hyperplasie fibromusculaire réactionnelle, celle-ci étant le substratum principal de la traduction lésionnelle en imagerie.
- L'aspect anatomopathologique, macroscopique et histologique n'est pas toujours spécifique, soulignant d'autant plus l'importance du contexte clinique, en règle générale fortement évocateur, et de l'imagerie, pivot central du diagnostic, plus que la coelioscopie, dans l'approche moderne de l'endométriose en centre de référence.

### Références

- [1] Petit E. Physiopathologie et anatomopathologie de l'endométriose. *Imag Femme* 2017;27:41–4.
- [2] Giudice LC, Evers JLH, Healy DL. *Endometriosis: Science and Practice*. Wiley-Blackwell: Chichester; 2012.
- [3] Gupta S, Harlev A, Agarwal A. *Endometriosis: A Comprehensive Update*. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, Londres: Springer; 2015.
- [4] Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
- [5] Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64(2):151–4.
- [6] Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96(1):21–34.
- [7] Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:2854–63.
- [8] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:529–38.
- [9] Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(4):917–32.
- [10] Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol* 2020;15:71–95.
- [11] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017;108(6):872–85.
- [12] Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang S, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017;35(5):592–601.
- [13] Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(5):583–93.
- [14] Belaisch J, Audebert A, Brosens IA, Canis M, Leroy JL, Tran DK. *L'Endométriose*. Paris: Masson; 2003.