

Traitements des hyperplasies de l'endomètre

RÉSUMÉ : Découvertes lors d'hémorragies utérines, les hyperplasies de l'endomètre sont de définition histologique. Elles peuvent comporter des atypies ou non. Leur prise en charge dépendra de la nature histologique exacte, du statut hormonal, du désir de grossesse de la patiente.

L'hyperplasie sans atypies requiert un traitement médical de première intention par progestatifs, et le système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel est probablement le plus adapté (efficacité, tolérance, observance). En cas d'échec, un traitement chirurgical conservateur est à envisager (endométréctomie, thermodestruction). Il est précédé d'un curetage biopsique.

L'hyperplasie avec atypies expose les patientes au risque de cancer de l'endomètre, et l'hystérectomie reste le traitement de référence, en dehors de cas exceptionnels, chez des patientes jeunes pour lesquelles le souhait de garder leur fertilité peut faire discuter des alternatives conservatrices.



→ G. SELMES, O. GRAESSLIN
Service de gynécologie-obstétrique,
CHU, REIMS.

Les hyperplasies de l'endomètre sont des anomalies structurales de l'endomètre à la frontière de la bénignité et de la malignité. Elles apparaissent dans un contexte d'hyperœstrogénie relative [1].

Découvertes le plus souvent à l'occasion de ménométrorragies, l'examen histologique est indispensable pour adapter le traitement. Traitements médicaux et chirurgicaux sont à notre disposition, et les indications thérapeutiques dépendent du type d'hyperplasie et du contexte.

Généralités

L'hyperplasie de l'endomètre est un diagnostic histologique. Elle correspond à la prolifération des glandes endométriales associée à un trouble de leur maturation et résulte d'une hyperœstrogénie relative [2].

Actuellement, on utilise la **classification internationale OMS 2003**. Elle permet de distinguer :

- les hyperplasies sans atypies, qui peuvent être simples ou complexes ;
- les hyperplasies avec atypies, simples ou complexes.

Cette distinction repose sur le lien entre la présence d'atypies cellulaires et le risque de développer un cancer de l'endomètre (le risque de développer un cancer de l'endomètre est de 28 % dans les 20 ans suivant le diagnostic selon Lacey) [3].

L'**incidence** de cette pathologie n'est pas établie de façon précise. Elle touche en priorité les femmes âgées de la soixantaine, sans toutefois épargner les femmes plus jeunes présentant une dysovulation ou anovulation chroniques.

Les hyperplasies résultent donc d'une hyperœstrogénie relative et ont les mêmes **facteurs de risque** que les cancers de

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

l'endomètre de type I (endométrioidé): syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), obésité, hypertension artérielle, diabète, ménopause tardive, estrogénothérapie non compensée, hormonothérapie par tamoxifène, antécédent d'anovulation [4].

Diagnostic

Avant toute prise en charge thérapeutique, il faut poser le diagnostic d'hyperplasie endométriale de définition histologique.

En effet, le signe clinique d'appel de l'hyperplasie endométriale est l'hémorragie utérine. Celle-ci est suspectée à l'échographie (par la mise en évidence d'une hypertrophie endométriale) (**fig. 1**) mais doit être confirmée par un examen histologique (**fig. 2**), pour définir précisément l'anomalie et ne pas méconnaître une pathologie néoplasique (qui peut coexister avec l'hyperplasie endométriale).



FIG. 1 : Hypertrophie endométriale en échographie.

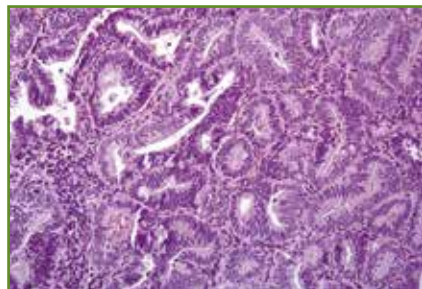


FIG. 2 : Hyperplasie endométriale sans atypies (coupe histologique).

La biopsie endométriale à la pipelle de Cornier est une méthode fiable d'exploration histologique de l'endomètre dans ces situations [5]. Il peut être nécessaire d'avoir recours à l'hystéroscopie (avec biopsies dirigées) dans les cas de :

- persistance de métrorragies après un diagnostic de bénignité par biopsie ;
- prélèvement tissulaire insuffisant ou impossible (sténose cervicale) ;
- absence de diagnostic histologique et présence de facteurs de risque ou de forte suspicion à l'échographie ;
- découverte d'une hyperplasie avec atypies (association fréquente avec un cancer endométrial).

Il faut néanmoins se souvenir que le diagnostic anatomopathologique d'hyperplasie endométriale est difficile et qu'il existe un taux significatif de discordances diagnostiques entre anatomopathologistes pour ce type de lésions (en particulier pour les formes avec atypies).

Stratégie thérapeutique

Les traitements vont différer selon le type d'hyperplasie (atypique ou non) et selon la patiente (âge, désir de grossesse, comorbidités, statut hormonal). Néanmoins, certaines hyperplasies peuvent régresser spontanément, et d'autant plus fréquemment que la lésion ne comporte pas d'atypies [6].

Il existe une large palette de traitements, allant du traitement médical *per os* à l'hystérectomie. L'objectif dans les hyperplasies simples est de traiter le symptôme *saignement*, alors que l'objectif dans les hyperplasies avec atypies est de prévenir l'apparition d'un cancer de l'endomètre.

1. Les traitements médicaux [6-8]

• Progestatifs

>>> Les progestatifs diminuent l'effet mitotique des œstrogènes et pallient

l'insuffisance de sécrétion du corps jaune. Les progestatifs les plus atrophiant ont de nombreux effets indésirables métaboliques et vasculaires.

>>> En France, le progestatif *per os* le plus souvent prescrit est la promégestone (Surgestone). Mais l'effet à long terme est mal évalué, et il y a environ 30 % de récurrence à 3 mois. L'observance est souvent médiocre et les patientes peuvent présenter des métrorragies induites par l'atrophie endométriale.

>>> Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena) possède plusieurs avantages : son action augmente avec le temps, les effets indésirables de type androgéniques sont faibles, il bénéficie d'une bonne observance. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études, tant sur les métrorragies que sur les plans histologique et hystéroscopique [9].

• Analogues de la LH-RH

Ils ont été utilisés avec succès. La castration médicamenteuse entraîne cependant de nombreux effets indésirables limitant leur utilisation.

• Autres

Le **danazol**, stéroïde très atrophiant, est efficace. Cependant, son action androgénique génère de nombreux effets indésirables, limitant l'observance et son utilisation à long terme.

Les **antiaromatases** ont été testées chez les femmes obèses ménopausées avec de bons résultats.

2. Les traitements chirurgicaux [8-10]

• Les techniques

>>> Curetage

Autrefois largement pratiqué, il ne peut être considéré comme traitement de l'hyperplasie. En effet, le curetage

n'emporte que les couches superficielles de l'endomètre et n'intéresse jamais la totalité de la cavité utérine, exposant au risque quasi constant de récurrence.

Il reste indiqué chez les femmes souhaitant maintenir leur fertilité à titre de solution temporaire et en l'absence d'atypies.

>>> Hystéroscopie opératoire

– Techniques de 1^{re} génération

L'endométréctomie permet la résection de la totalité de la muqueuse endométriale et des fibres de la couche musculaire interne du myomètre. Cette résection est réalisée par voie transcervicale sous anesthésie locorégionale ou générale. Actuellement, on préfère le courant bipolaire, permettant l'utilisation de sérum physiologique (type Versapoint).

Par rapport au curetage, cette résection permet d'emporter la quasi-totalité de l'endomètre pour ne pas méconnaître des foyers d'atypies cellulaires et limite de façon importante le risque de récurrence.

On peut aussi, par hystéroscopie, procéder à une réduction endométriale par une boule coagulante (ou *roller ball*, largement utilisée aux États-Unis). Elle doit alors être précédée d'un curetage biopsique. Elle est plus rapide et plus sûre (moins de perforations utérines).

– Destruction endométriale

par les techniques de 2^e génération

Il existe différentes techniques non hystéroscopiques. Elles doivent être précédées d'un curetage biopsique.

La **thermocauté par ballonnet** est la plus ancienne. La destruction endométriale est permise par l'introduction d'un ballonnet dans la cavité utérine. La température de celui-ci atteint les 80 °C pendant 8 à 10 minutes, soit par une électrode chauffante (système Thermachoice), soit par un courant

continu de liquide chaud (système Cavaterm). L'endomètre est ainsi détruit sur une profondeur de 4 à 6 mm.

L'**ablation bipolaire tridimensionnelle** (système NovaSure) assure la destruction endométriale par radiofréquence avec un système d'aspiration permettant de maintenir le dispositif en place et de détecter une perforation utérine.

D'autres techniques, moins répandues, utilisent la destruction thermique par courant chaud intra-utérin (système HydroThermAblator), l'ablation par micro-ondes (MEA), la cryoablation (système Her Option).

Les techniques de 2^e génération sont aussi efficaces, mais aussi plus rapides, plus reproductibles et moins à risques que les techniques de 1^{re} génération. On retiendra cependant leurs inconvénients : survenue possible de problèmes techniques, douleurs postopératoires plus intenses (liées à l'ischémie engendrée) et impossibilité de réalisation sur des utérus malformés.

>>> Hystérectomie

L'hystérectomie n'est à proposer qu'aux patientes n'ayant plus de désir de grossesse. Elle peut être envisagée en cas de résistance au traitement médical. C'est le traitement de référence lors d'hyperplasies avec atypies. Les voies d'abord à privilégier sont les voies vaginale et cœlioscopique.

• Les indications

Les indications des différents traitements dépendent du type histologique, de l'âge et du statut hormonal de la patiente, de son désir ou non de grossesse (fig. 3).

En l'absence d'atypies, il n'y a pas de recommandation précise. Le DIU au lévonorgestrel est à privilégier avant la ménopause pour son efficacité, sa tolérance et sa bonne observance. En cas d'échec, les autres traitements médicaux sont moins évalués. Un curetage peut être proposé, mais il expose au risque de récurrence.

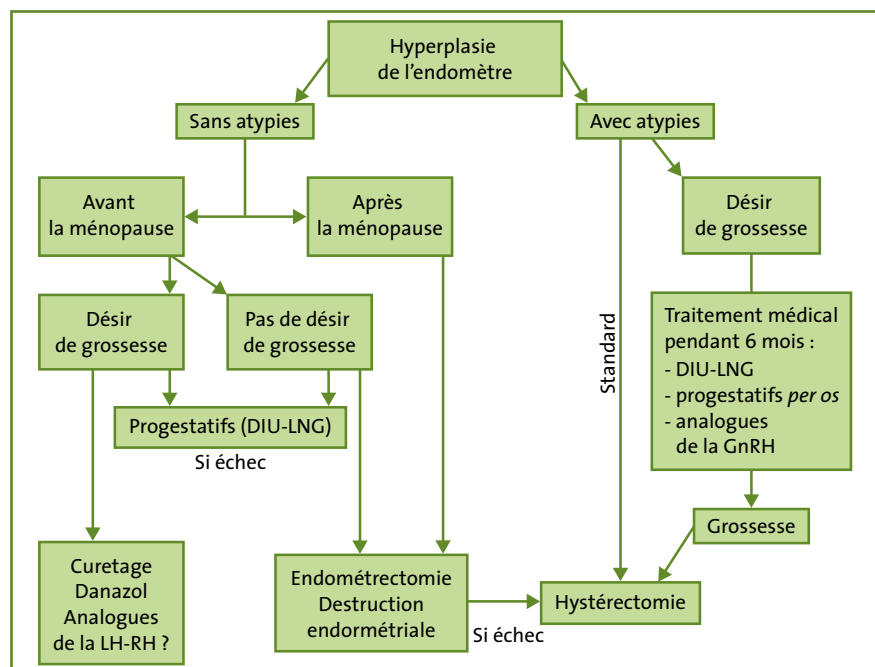


FIG. 3 : Arbre décisionnel de prise en charge des hyperplasies endométriales. (D'après Brun [8])

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

POINTS FORTS

- ➡ L'hyperplasie endométriale est un diagnostic histologique.
- ➡ La classification histologique des hyperplasies endométriales distingue les formes avec et sans atypies. Les formes avec atypies posent le problème du risque évolutif (ou de coexistence) vers (avec) le cancer de l'endomètre.
- ➡ Le diagnostic est le plus souvent fait dans un contexte d'hémorragies génitales par un prélèvement endométrial à la pipelle de Cornier dont les performances diagnostiques sont similaires à celles du curetage.
- ➡ Le traitement des hyperplasies simples est médical (macroprogestatifs ou SIU au lévonorgestrel) ou chirurgical (traitement hystéroscopique conservateur de première ou deuxième génération), alors que le traitement de référence des hyperplasies avec atypies est l'hystérectomie, à quelques exceptions près.

Si la patiente n'a pas le souhait de garder sa fertilité, on peut lui proposer un traitement chirurgical hystéroscopique conservateur de 1^{re} ou 2^e générations.

Après la ménopause, une prise en charge chirurgicale (avec exploration de l'ensemble de la cavité utérine) est souhaitable pour ne pas méconnaître une néoplasie intra-utérine associée.

En présence d'atypies, les recommandations du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) en 2008 positionnent l'hystérectomie comme traitement de référence [11]. En cas de désir de grossesse, après une évaluation rigoureuse (IRM, cœlioscopie, hystéroscopie), on peut envisager un traitement médical pendant 6 mois puis autoriser une conception, voire faire appel à une procédure d'aide médicale à la procréation. L'hystérectomie devra être discutée dans les suites de l'accouchement et/ou si la grossesse n'est pas survenue dans une période de temps raisonnable [12].

Conclusion

Un examen histologique est nécessaire avant toute prise en charge. L'hystéro-

scopie a une place clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique, permettant de s'assurer l'absence de néoplasie ou d'atypies associées (par le biais de biopsies) et de traiter efficacement l'hyperplasie.

Le traitement de première intention dans les hyperplasies simples reste les progestatifs, et la voie intra-utérine est probablement la plus intéressante et la plus efficace.

Dans les hyperplasies avec atypies, le traitement chirurgical radical reste la référence afin de ne pas méconnaître un cancer de l'endomètre associé et de prévenir l'évolution vers ce type de lésion néoplasique.

Bibliographie

1. SCHMANDT RE, IGLESIAS DA, CO NN *et al.* Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 2011;205:518-525.
2. MILLS AM, LONGACRE TA. Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol*, 2010;27:199-214.
3. LACEY JV, SHERMAN ME, RUSH BB *et al.* Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*, 2010;28:788-792.
4. MCCORMICK BA, WILBURN RD, THOMAS MA *et al.* Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 2011;95:2625-2627.

5. BRUN JL, CORTEZ A, DONNADIEU AC *et al.* Pathologie tumorale endométriale bénigne et lésions frontalières de l'endomètre. *EMC Gynécologie*, 2010;1-15.
6. REED SD, VOIGT LF, NEWTON KM *et al.* Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol*, 2009;113:655-662.
7. OZDEGIRMENCI O, KAYIKCIOGLU F, BOZKURT U *et al.* Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest*, 2011;72:10-14.
8. BRUN JL, ANDRÉ G, DESCAT E *et al.* Modalités et efficacité des traitements médicaux et chirurgicaux devant des ménométrorragies organiques. *J Gynecol Obstet Bio Reprod*, 2008;37:S368-S383.
9. GALLOS ID, SHEHMAR M, THANGARATNAM S *et al.* Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;203:547.
10. ARMSTRONG AJ, HURD WW, ELGUERO S *et al.* Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012;19:562-571.
11. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS (CNGOF). *Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des ménométrorragies en préménopause*. Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, 2008. Disponible sur http://www.cngof.asso.fr/D_Tele/081204RPC_menometro.pdf [page consultée le 4 avril 2014].
12. KOSKAS M, YAZBECK C, WALTER F *et al.* Fertility sparing management of endometrial adenocarcinoma and atypical hyperplasia: a literature review. *Bull Cancer*, 2012;99:51-60.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.