

Introduction

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Elle affecterait environ 10% de la population en âge de procréer et peut être responsable, quand elle est symptomatique, de douleurs pelviennes et d'infertilité avec potentiellement un retentissement psychosocial et professionnel important [1]. C'est une maladie hétérogène avec des symptômes non spécifiques tels que des douleurs pelviennes, une fatigue chronique, des troubles digestifs, des dyspareunies ou des signes urinaires, rendant son diagnostic difficile avec un délai moyen de 7 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic [2]. Il existe trois phénotypes anatomiques reconnus : lésions péritonéales superficielles, lésions ovariennes et lésions infiltrantes [3]. L'hypothèse physiopathologique la plus admise est celle du phénomène de régurgitation de tissu endométrial au moment des règles par les trompes jusque dans la cavité péritonéale [4], pourtant présent chez 80% des femmes [5]. Il existe donc des facteurs individuels pouvant expliquer pourquoi seules 10% des femmes vont voir ces fragments d'endomètre se transformer en lésions d'endométriose. Par les caractéristiques de l'endométriose, les pathologies qui y sont associées et les mécanismes physiopathologiques impliqués, de nombreux arguments plaident pour une pathologie systémique, et non une maladie locale déterminée uniquement par la cartographie des lésions.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués

Maladie hormonale

Chez les patientes atteintes d'endométriose, il est admis que l'endomètre eutopique et ectopique (lésions) sont pathologiques avec une hormonodépendance conservée [6]. Les traitements qui consistent à supprimer les fluctuations hormonales du cycle menstruel par des hormones exogènes tels que les œstrogènes ou progestatifs [6-8] ou un blocage de l'axe gonadotrope par des analogues sont particulièrement efficaces quand ils sont bien tolérés. Les progestatifs provoquent des effets anti-œstrogènes, pro-apoptotiques, anti-inflammatoires et anti-neurogènes, ce qui a pour effet de soulager la douleur et d'interrompre les mécanismes pathologique au sein des lésions [9].

Maladie immuno-inflammatoire

L'endométriose est également une maladie immuno-inflammatoire dans laquelle le rôle des leucocytes déciduaux ou péritonéaux a été démontré [10]. Il existe par exemple une défaillance des macrophages dans la résorption des fragments d'endomètres régurgités par les trompes [11], une sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans la cavité péritonéale [12] et des perturbations des voies de signalisation au sein des lésions ectopiques et de l'endomètre telles que la voie nuclear factor-kappa B (NF-kB) ou celle des prostaglandines [13,14].

Stress oxydatif

Le rôle du stress oxydatif, résultat d'un déséquilibre entre les molécules antioxydantes et des radicaux libres, est également un facteur important de la croissance des lésions [15]. Les principaux antioxydants sont produits par l'organisme sous forme d'enzymes ou présents dans l'alimentation sous forme de micronutriments. Il peut s'agir de la vitamine C ou des oligo-éléments tels que le sélénium ou le zinc. Le zinc a par exemple été retrouvé en concentration diminuée dans le sang de patientes atteintes d'endométriose [16], de même que certains facteurs nucléaires qui contrôlent les enzymes antioxydantes et protègent des dommages oxydatifs liés à l'inflammation [17].

Microbiote digestif

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique. Le microbiote digestif est le plus abondant, et participe à de nombreuses fonctions comme la digestion et la fermentation des aliments, le maintien des barrières épithéliales avec un effet notable d'auto-régulation de sa propre composition bactérienne. Un réel dialogue entre l'hôte et ces bactéries a été identifié et participe notamment à la maturation des cellules immunitaires [18]. Des dérégulations du microbiote sont retrouvées dans de nombreuses pathologies immuno-inflammatoires chroniques telles que l'endométriose. Les données restent assez hétérogènes mais la diversité bactérienne du microbiote digestif semble affectée par l'endométriose avec un enrichissement en bactéries anaérobies ou entérobactéries [19-21], responsables d'une fermentation anaérobie entraînant la production d'acides gras à courtes chaînes avec un effet parfois pro-inflammatoire [22], parfois anti-inflammatoire (butyrate) [23]. Une étude préclinique chez la souris a montré que l'utilisation de probiotiques (*Saccharomyces Boulardii* et *Lactobacillus Acidophilus*) par voie orale pouvait diminuer la taille des lésions d'endométriose [24].

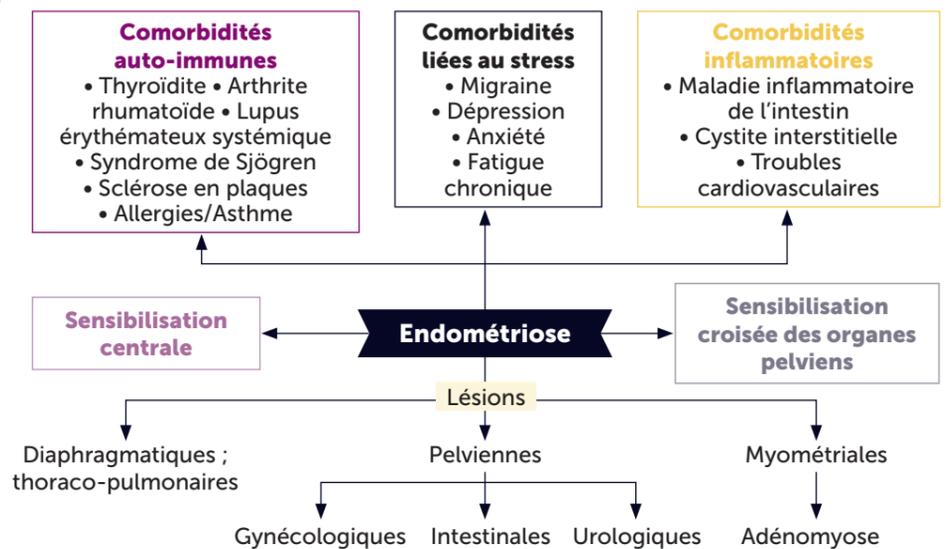
Exposition environnementale

Bien que les données actuelles soient encore limitées, plusieurs études récentes plaident pour un effet possible de l'exposition à des facteurs environnementaux dans l'endométriose [25]. Des perturbateurs endocriniens présents dans les polluants participent à la dérégulation de l'équilibre hormonal, et pourraient contribuer à la progression de l'endométriose [26]. D'autres expositions pourraient favoriser un climat pro-inflammatoire tels que certaines particules fines ou hydrocarbures en amplifiant l'inflammation chronique et le stress oxydatif [27].

Pathologies concomitantes ou maladie systémique ?

Une grande méta-analyse suggère une possible association entre l'endométriose et plusieurs pathologies auto-immunes : le lupus systémique érythémateux, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, les pathologies auto-immunes thyroïdiennes, les maladies coeliaques, les maladies inflammatoires de l'intestin [28]. Les perturbations de la réponse immunitaire contribuent à expliquer pourquoi l'endométriose est associée à ces maladies auto-immunes. D'autres «comorbidités» sont également plus fréquentes chez les patientes atteintes d'endométriose comme l'asthme, les maladies cardiovasculaires ou les migraines [29,30].

L'endométriose, une maladie systémique



Adapté de Chapron et al.

Exemple de l'association endométriose et syndrome de l'intestin irritable

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquemment retrouvés chez les patientes souffrant d'endométriose, jusqu'à 80% des patientes selon les études [31]. Ces symptômes correspondent aux diarrhées ou constipation, aux nausées, aux vomissements, ou aux ballonnements. Leur présence n'est cependant pas corrélée à l'existence de lésions d'endométriose digestive [32] et une association entre endométriose et syndrome de l'intestin irritable a été mise en évidence (OR 3,26) [33]. L'association d'une potentielle dysbiose intestinale pourrait également expliquer les symptômes gastro-intestinaux si fréquemment décrits par les patientes.

Quelles perspectives à court et moyen terme ?

La prise en compte de ces facteurs environnementaux et comorbidités pourrait améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose. Deux études ont montré qu'une modification du régime alimentaire (FODMAP, recommandé dans le syndrome de l'intestin irritable) pouvait entraîner une diminution des douleurs [34-35]. Une étude expérimentale chez l'animal a également montré une diminution de la taille des lésions par une supplémentation en polyphénol comme le resvératrol [36] connu pour son activité anti-inflammatoire, anti-oxydante et immuno-modulatrice.

Un nombre d'arguments croissant laisse penser que l'endométriose est une pathologie systémique associée à des comorbidités, et notamment à des pathologies immunitaires. Cette hypothèse systémique est renforcée par d'autres caractéristiques de l'endométriose telles que la distribution anatomique des lésions (ovariennes, pleurales, digestives, sous péritonéales), les réponses variables aux traitements (chirurgicaux ou hormonaux) ou encore les symptômes des patientes (infertilités, douleurs, dissociation clinique et radiologique). Le démêlage des phénomènes intriqués dans la physiopathologie de l'endométriose reste une étape décisive dans l'attribution des parts respectives de chaque mécanisme moléculaire identifié dans la genèse des lésions et des symptômes afin d'améliorer le diagnostic et la stratégie globale de la prise en charge des femmes atteintes.

Dr Sylvie Allouche, Dr Guillaume Parpex, Pr Louis Marcellin



ENDOMÉTRIOSE MALADIE SYSTÉMIQUE MULTIFACTORIELLE ?

Références bibliographiques

1. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:500.e1-500.e9.
2. Bourdon M, Maignien C, Giraudet G, Estrade J-P, Indersie E, Solignac C, *et al*. Investigating the medical journey of endometriosis-affected women: Results from a cross-sectional web-based survey (EndoVie) on 1,557 French women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2024;53:102708.
3. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:666-82.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 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;64:151-4.
6. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90:1583-8.
7. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25:633-41.
8. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106:1552-1571.e2.
9. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020;26:565-85.
10. Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:39-49.
11. Králíčková M, Vetráková V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med*. 2015;3:153.
12. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, Vaiman D, Borderie D, Streuli I, *et al*. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27:2001-9.
13. Cao WG, Morin M, Sengers V, Metz C, Roger T, Maheux R, *et al*. Tumour necrosis factor-alpha up-regulates macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells via the nuclear transcription factor NF-kappaB. *Hum Reprod*. 2006;21:421-8.
14. Santulli P, Borghese B, Noël J-C, Fayt I, Anaf V, de Ziegler D, *et al*. Hormonal therapy deregulates prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 (PTGS2) expression in endometriotic tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:881-90.
15. Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol*. 2009;175:225-34.
16. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 2020;12:2464.
17. Marcellin L, Santulli P, Chouzenoux S, Cerles O, Nicco C, Dousset B, *et al*. Alteration of Nrf2 and Glutamate Cysteine Ligase expression contribute to lesions growth and fibrogenesis in ectopic endometriosis. *Free Radic Biol Med*. 2017;110:1-10.
18. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-41.
19. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, *et al*. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 2019;9:2204.
20. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 2021;28:2367-77.
21. Shan J, Ni Z, Cheng W, Zhou L, Zhai D, Sun S, *et al*. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304:1363-73.
22. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:923-34.
23. Chadchan SB, Naik SK, Popli P, Talwar C, Putluri S, Ambati CR, *et al*. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis. *Cell Death Discov*. 2023;9:28.
24. Chouzenoux S, Jeljeli M, Bourdon M, Doridot L, Thomas M, Barbeito A, *et al*. A new strategy against endometriosis: Oral probiotic treatments. *Clin Obstet Gynecol Reprod Med [Internet]*. 2021 [cited 2021 Oct 1];7. Available from: <https://www.oatext.com/a-new-strategy-against-endometriosis-oral-probiotic-treatments.php>
25. Vallée A, Ceccaldi P-F, Carbonnel M, Feki A, Ayoubi J-M. Pollution and endometriosis: A deep dive into the environmental impacts on women's health. *BJOG*. 2024;131:401-14.
26. Zhang Y, Lu Y, Ma H, Xu Q, Wu X. Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:726876.
27. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and Endometriosis. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56:132-46.
28. Shigesaki N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, *et al*. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25:486-503.
29. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, *et al*. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015;21:500-16.
30. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, DiVasta AD. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018;109:685-90.
31. Maroun P, Cooper MJW, Reid GD, Keirse MJNC. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:411-4.
32. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, *et al*. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27:3440-9.
33. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, *et al*. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303:17-25.
34. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57:201-5.
35. van Haaps AP, Wijbers JV, Schreurs AMF, Vlek S, Tuynman J, De Bie B, *et al*. The effect of dietary interventions on pain and quality of life in women diagnosed with endometriosis: a prospective study with control group. *Hum Reprod*. 2023;38:2433-46.
36. Jiang T, Chen Y, Gu X, Miao M, Hu D, Zhou H, *et al*. Review of the Potential Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Resveratrol on Endometriosis. *Int J Womens Health*. 2023;15:741-63.