

L'ENDOMÉTRIOSE EST-ELLE UNE PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE ?

BRICHANT G (1), MOÏSE A (1), NISOLLE M (1)

RÉSUMÉ : L'endométriose est définie par la présence de cellules stromales et épithéliales endométriales en dehors de la cavité utérine. Considérée comme une pathologie inflammatoire chronique, elle touche environ 10 % des femmes en âge de procréer et est responsable de douleur pelvienne et d'infertilité. Sa pathologie est complexe et le traitement sera médical et/ou chirurgical. Le traitement médical consistera à soulager la douleur grâce à des antalgiques et une hormonothérapie, mais aucune des molécules utilisées actuellement ne permet l'éradication de l'endométriose. Le traitement médical échoue fréquemment. Il est estimé que 10 % des patientes ne seront pas soulagées par une hormonothérapie seule et nécessiteront le recours à des anti-inflammatoires. Le rôle prépondérant des cellules et cytokines inflammatoires dans la survenue de la maladie permet d'envisager des thérapies ciblées.

MOTS-CLÉS : Endométriose - Inflammation - Immunité - Traitement

ENDOMETRIOSIS AS AN INFLAMMATORY DISEASE ?

SUMMARY : Endometriosis is the presence of stromal and epithelial cells outside the uterine cavity. This chronic inflammatory disease affects about 10 % of the female population in reproductive age and is responsible for chronic pelvic pain and infertility. Its pathogenesis is complex, and the treatment will rely on medical treatment or/and surgery. Medical treatment consists in alleviating pain thanks to analgesic and hormonal treatment but none can eradicate the disease. Medical treatment often fails and about 10 % will add nonsteroid anti-inflammatory drugs to their hormonal treatment. Major role of immune/inflammatory cells in the disease makes them a promising tool for targeted therapy.

KEYWORDS : Endometriosis - Inflammation - Immunity - Therapy

DÉFINITION DE L'ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose (EM) est caractérisée par la présence de cellules stromales et épithéliales endométriales en dehors de la cavité utérine. Cette pathologie bénigne concerne environ 10 % des femmes en âge de procréer. Les patientes se plaignent de douleur pelvienne chronique, de dyspareunie, de dysménorrhée, de dyschésie ou d'infertilité (1-3). Sa physiopathologie est mal connue et les options thérapeutiques seront soit médicales, soit chirurgicales. Si elle s'avère nécessaire, la chirurgie permettra d'en obtenir la confirmation histologique et d'établir le stade de la maladie. Différents types d'endométriose ont été décrits dont l'EM péritonéale, ovarienne ou profonde dont les mécanismes physiopathologiques sont différents (4).

Le traitement médical, dont le but est de soulager la douleur grâce à des antalgiques et/ou une hormonothérapie, ne permet pas d'éradiquer l'EM et échoue fréquemment. Becker et coll. ont estimé que 10 % des patientes ne seront pas soulagées par une hormonothérapie seule et nécessiteront le recours à des anti-inflammatoires (5). L'hétérogénéité de la distribution des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dans les lésions d'EM que nous avons décrites

pourrait expliquer ces échecs récurrents (6). De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de l'EM, comme les ARNs non codants qui semblent jouer un rôle-clé dans le développement de nombreuses maladies humaines telles que le cancer et l'EM (7). Le rôle prépondérant des cellules et cytokines inflammatoires dans la survenue de la maladie et les symptômes des patientes permet d'envisager des thérapies ciblant d'autres types cellulaires que les cellules stromales et épithéliales endométriosiques.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE

Les mécanismes responsables de l'EM sont mal connus. Son développement passe par la dégradation de la matrice extracellulaire, l'invasion péritonéale et la croissance de l'endomètre en position ectopique (8, 9). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées pour expliquer la survenue de l'EM. La théorie du reflux menstruel est la plus communément admise (10), mais ne permet pas d'expliquer les localisations pulmonaires ou cérébrales. De plus, si 90 % des femmes présentent un reflux tubaire, seules 10 % d'entre elles souffrent d'EM. D'autres mécanismes sont donc nécessaires afin de permettre l'implantation ectopique d'endomètre. La dissémination par voie vasculaire, ou l'implication des cellules souches, pourrait expliquer les lésions à distance (11, 12). Les autres mécanismes décrits sont la métaplasie

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique

cœlomique et la théorie des résidus embryonnaires (1).

Des études récentes semblent indiquer que les fibres nerveuses présentes autour des lésions d'EM contribuent non seulement à la symptomatologie douloureuse, mais également à la croissance des lésions via la sécrétion de facteurs de croissance neurotrophiques qui interagissent avec le système immunitaire (13). Lors du reflux rétrograde, les fragments d'endomètre vont entraîner une réaction inflammatoire, avec une augmentation de la production de cytokines, de chémokines, de facteurs de croissance (13). Ces facteurs, en conjonction avec les cellules immunitaires, vont contribuer à augmenter le climat inflammatoire dans la cavité péritonéale des patientes avec de l'EM. Certaines molécules inflammatoires, le PGE2, le TNF- α , le Nerve Growth Factor (NGF), le RANTES et les interleukines vont stimuler les terminaisons nerveuses et, via une boucle de rétrocontrôle positive, stimuler le recrutement de facteurs inflammatoires.

La stimulation continue des terminaisons nerveuses, en augmentant le stimulus douloureux, va entraîner la survenue de douleur pelvienne chronique, symptôme cardinal des patientes atteintes d'EM.

Si l'implantation endométriale ectopique ne dépend pas du climat hormonal, les œstrogènes jouent un rôle prépondérant dans la survie cellulaire, la prolifération et la réponse inflammatoire. Il faut également noter que l'EM présente une résistance à la progestérone (14, 15).

LES CELLULES IMMUNITAIRES DANS L'ENDOMÈTRE NORMAL

La plupart des cellules immunitaires sont hôtes de l'endomètre et une minorité provient de la circulation. Elles sont disséminées dans la couche fonctionnelle de l'endomètre et dans les agrégats lymphoïdes de la couche basale (16). Ces derniers apparaissent durant la phase proliférative et sont constitués d'un noyau de lymphocytes B, entourés par des lymphocytes T CD8+. La couche externe est composée de macrophages (17). Les proportions relatives des cellules inflammatoires dans l'endomètre changent tout au long du cycle menstruel et les différents types cellulaires auront un rôle différent (Tableau I) (13).

Le nombre, le type et l'activation des différentes cellules immunitaires dépendent du climat hormonal. Chacune joue un rôle spécifique.

L'INFLAMMATION DANS L'ENDOMÉTRIOSE

Les dernières études concernant la physiopathologie de l'EM impliquent à la fois le système immunitaire inné et adaptatif (18) et les différents types cellulaires : les polynucléaires neutrophiles péritonéaux, les macrophages, les cellules natural killer (NK), les cellules dendritiques et les lymphocytes T (16). Chez ces patientes, on observe une augmentation du taux de ces cellules et un dysfonctionnement anti-inflammatoire au niveau de l'endomètre favorisant la survie cellulaire, l'invasion de la matrice extracellulaire et l'implantation des lésions ectopiques. En présence de tissu ectopique, l'environnement devient ensuite pro-inflammatoire favorisant l'angiogenèse, la croissance des lésions et l'établissement d'une fibrose péri-lésionnelle.

Lors des menstruations, l'interaction entre les cellules immunitaires péritonéales et les cellules stromales endométriales va moduler la libération de cytokines pro-inflammatoires et induire des phénomènes de vasoconstriction. Lors du reflux rétrograde, les fragments d'endomètre vont adhérer au péritoine et recruter des cellules inflammatoires. Une augmentation des cytokines, chémokines, polynucléaires neutrophiles et facteurs de croissance, entre autres éléments, est observée dans la cavité péritonéale des patientes souffrant d'EM (13), ce qui est à l'origine d'un état local pro-inflammatoire.

LES DIFFÉRENTES CELLULES INFLAMMATOIRES

1. LES MACROPHAGES

Les macrophages sont classés en deux types :

- les macrophages de type 1 (MØ1) pro-inflammatoires;
- les macrophages de type 2 (MØ2) anti-inflammatoires, pro-fibrotiques et impliqués dans le remodelage tissulaire.

A) MACROPHAGES DANS L'ENDOMÈTRE NORMAL

Les macrophages (MØ) jouent un rôle immunitaire essentiel en agissant comme cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T et participent au remodelage tissulaire post-mensuel. Ils sont impliqués dans la phagocytose et

Tableau I. Rôles respectifs des principales cellules inflammatoires dans l'endomètre

Type cellulaire	Fonction
LTreg (Lymphocyte T régulateur)	Immunotolérance materno-foetale
uNK (cellule Natural Killer utérine)	Régulation de l'invasion trophoblastique et remodelage vasculaire
MØ (Macrophage)	Protection contre l'infection
CD (cellule dendritique)	Protection contre l'infection

dans la prise en charge des débris cellulaires et des cellules apoptotiques durant les menstruations.

B) MACROPHAGES DANS L'ENDOMÈTRE ECTOPIQUE

En cas d'endomètre ectopique, les macrophages sont les cellules inflammatoires prédominantes dans le liquide péritonéal des patientes avec EM et expriment le récepteur aux œstrogènes (ER) (19). Leur implication dans le développement de l'EM a été suggérée par Capellino et coll. en 2006 (19) quand ils ont démontré que les ERs étaient significativement surexprimés sur les macrophages péritonéaux des patientes souffrant d'EM. Les macrophages créent un microenvironnement contribuant à l'implantation et à la croissance des lésions d'EM. Les lésions ectopiques vont, à leur tour, recruter des macrophages, créant un cercle vicieux pro-inflammatoire (13).

C) MACROPHAGES DANS L'ENDOMÈTRE DE PATIENTES AVEC EM

Chez les patientes avec EM, les MØ ne changent pas en fonction du cycle, ce qui favorise la survie cellulaire et la croissance des lésions ectopiques (17). Un grand nombre de MØ dégranulés sont retrouvés dans le liquide péritonéal des patientes, confirmant leur rôle dans la régulation des autres cellules immunitaires. Le rapport entre MØ1 et MØ2 péritonéaux est diminué par rapport à celui retrouvé chez les patientes sans EM.

Les MØ2 sont majoritaires dans le péritoine et leur effet anti-inflammatoire peut expliquer la croissance des lésions. Ils contribuent également à la douleur des patientes en promouvant la neurogenèse. Ils jouent également un rôle dans le développement de la fibrose caractéristique des lésions d'EM. À noter que les MØ1, pro-inflammatoires, sont prédominants dans l'endomètre eutopique de ces patientes, ce qui explique, en partie, l'infertilité de celles-ci.

2. LES CELLULES NATURAL KILLERS (NK)

A) CELLULES NK DANS L'ENDOMÈTRE NORMAL

Les cellules NK sont des cellules appartenant à l'immunité innée. Elles luttent contre les infections virales, la croissance tumorale et sont également essentielles à l'équilibre des tissus (20). Les cellules NK jouent donc un rôle dans la défense endométriale, mais sont faiblement cytotoxiques (14).

Il existe une variation du nombre de cellules NK présentes dans les tissus en fonction des différentes périodes de cycle menstruel (phase proliférative, phase sécrétoire et période menstruelle). On note une élévation du nombre de cellules NK dans l'endomètre en phase sécrétoire et en période menstruelle, ce qui a pour but de favoriser l'implantation embryonnaire par la sécrétion de facteurs angiogéniques (14).

B) CELLULES NK DANS L'ENDOMÈTRE DE PATIENTES AVEC EM

Le nombre de cellules NK présentes dans l'endomètre des patientes avec EM est comparable aux patientes ne présentant pas cette pathologie. Néanmoins, une proportion plus élevée de ces cellules sont immatures chez les patientes atteintes d'EM.

Lors de la phase sécrétoire, les NK ont une activité cytotoxique réduite en comparaison à l'endomètre normal, ce qui engendre une dissémination de cellules endométriales de manière ectopique (cavité abdominale, sang).

Au contraire, les patientes infertiles ou avec des antécédents de fausses couches présentent des cellules NK utérines avec une activité cytotoxique élevée, ce qui réduit les chances d'implantation d'un embryon (14).

C) CELLULES NK DANS LES LÉSIONS D'EM

Dans les lésions d'EM, il existe une situation similaire à celle retrouvée dans l'endomètre. Ces lésions contiennent un grand nombre de

cellules NK immatures avec une cytotoxicité réduite, ce qui favorise les lésions péritonéales à la suite de la réduction de l'élimination des cellules endométriales présentes dans la cavité abdominale (21).

3. LES CELLULES DENDRITIQUES (CD)

A) LES CD DANS L'ENDOMÈTRE NORMAL

Les CD jouent un rôle dans l'initiation et la modulation du système immunitaire en présentant des antigènes à d'autres cellules telles que les lymphocytes T et B, les cellules NK et les macrophages. Les CD jouent un rôle de détérioration des cellules endométriales pendant la période de menstruation.

B) LES CD DANS L'ENDOMÈTRE DE PATIENTES AVEC EM

Les patientes atteintes d'EM affichent une grande proportion de CD immatures, ce qui ne permet pas l'élimination des débris cellulaires d'endomètre. Cette persistance de débris cellulaires engendre le développement de lésions d'EM à distance de l'utérus.

C) LES CD DANS LES LÉSIONS D'EM

Beaucoup de CD immatures sont également retrouvées au niveau du liquide péritonéal, ce qui ne permet pas l'élimination des cellules endométriales et favorise, ainsi, l'apparition de lésions.

Les CD favorisent également le phénomène de neuro-angiogenèse (rôle similaire à celui décrit chez les macrophages) au niveau endométrial, mais aussi au niveau des lésions.

La neuro-angiogenèse, couplée à l'augmentation des cytokines et des chimiokines au niveau péritonéal, pourrait être à l'origine des douleurs (20) et de la modification de la perception douloureuse par effet de réduction de l'efficacité des récepteurs aux opioïdes.

4. LES LYMPHOCYTES T

Les lymphocytes T sont classés en CD4 helper et CD8 cytotoxique en fonction des marqueurs exprimés à leur surface et de leur fonction. Ils font partie du système immunitaire adaptatif et sont activés par les cellules du système immunitaire inné. Ils sécrètent des cytokines pour défendre l'organisme contre l'invasion d'agents pathogènes et maintiennent ainsi l'intégrité tissulaire.

A) LYMPHOCYTES T DANS L'ENDOMÈTRE SAIN

Les différents sous-types de lymphocytes T CD4 (LTCD4) dépendent des cytokines produites (22) après avoir été activées par les cellules présentatrices d'antigènes.

Les lymphocytes T CD4 helper (Th1, Th2, Th9, Th17 and Th22 + t regulatory), et notamment le LTH17, ont récemment été étudiés. Ils dérivent des CD 4 naïfs en présence de Transforming Growth Factor- α (TGF α) et des interleukines (IL, IL6 et IL23) (23). Le LTH17 est caractérisé par la sécrétion de l'IL-17a, une cytokine pro-inflammatoire retrouvée dans diverses maladies inflammatoires et auto-immunes. De manière intéressante, sa concentration semble proportionnelle à la sévérité de la maladie. Cependant, ces données n'ont pas été retrouvées par d'autres auteurs et le mécanisme d'action est inconnu.

Les lymphocytes T regulatory (LTRReg) proviennent de la différenciation des lymphocytes T naïfs au niveau périphérique. Ils sont capables d'inhiber la réponse inflammatoire et, donc, préviennent l'apparition de réactions auto-immunes. Leur présence est plus marquée en phase proliférative par rapport à la phase sécrétoire. Ceci a pour but de favoriser l'implantation embryonnaire par immunotolérance en inhibant l'activité cytotoxique des autres cellules immunitaires via la sécrétion de cytokines immunosuppressives telles que IL19 et TGF β (24-27).

Les lymphocytes T CD8 (LTCD8) présentent la capacité d'éliminer des cellules tumorales ou des cellules infectées par un virus. Ces dernières sont identifiées par l'action des cellules présentatrices (comme les cellules dendritiques). Les LTCD8 permettent l'apoptose de cellules visées par la sécrétion de TNF α et IFN- γ et de différentes autres cytokines.

Les variations hormonales sont responsables d'une modification du nombre de LTCD8 présents dans l'endomètre. Ces LTCD8 sont présents en grand nombre en phase proliférative précoce avec une activité cytotoxique élevée. En comparaison, durant la phase sécrétoire, leur nombre diminue, ce qui entraîne une réduction de l'activité cytotoxique permettant de maximiser les chances d'implantation embryonnaire (28).

B) LYMPHOCYTES T DANS L'ENDOMÈTRE DE PATIENTES AVEC EM

La population de lymphocytes T dans l'endomètre des patientes souffrant d'EM est marquée par la prédominance de lymphocytes CD4 par rapport aux CD8 en phase proliférative, ce qui

engendre une cytotoxicité moindre en comparaison à la situation décrite dans l'endomètre sain.

Les LTreg sont abondants, mais ceux-ci présentent un amoindrissement de leur activité visant à favoriser l'implantation embryonnaire.

C) LYMPHOCYTES T DANS LES LÉSIONS D'EM

Dans les lésions d'EM, la population de lymphocytes CD4 est plus importante que celle de lymphocytes CD8. En fonction de la sous-classe de CD4 retrouvée, l'environnement est soit pro-inflammatoire, s'il s'agit de LTH17, soit anti-inflammatoire, si ce sont des LT reg qui sont retrouvés. Dans ce dernier cas, l'activité de LT reg est responsable d'une suppression de la réponse immunitaire, ce qui favorise l'apparition, la persistance et le développement de lésions. On note donc que plus les LT reg sont abondants, plus les lésions d'EM sont sévères.

Par rapport à ce qui est observé dans l'endomètre, au niveau des lésions d'EM, les CD8 sont plus abondants et leur nombre ne varie pas en fonction du cycle, ce qui pourrait traduire un dysfonctionnement de la régulation de l'activité de ceux-ci.

Les proportions des cellules inflammatoires varient au cours du cycle menstruel. Cette variation sera différente dans l'endomètre ectopique et eutopique des patientes souffrant d'EM et chez les patientes contrôles (**Tableau II**).

5. LES CYTOKINES

Les cytokines, médiateurs de l'inflammation, proviennent des différentes cellules inflammatoires. Elles sont également sécrétées directement par les lésions d'EM (13).

Les cytokines comprennent plusieurs types de médiateurs (IL 1-4-6-8-10-33, Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , Growth Factor (GF), prostaglandines, ...) qui sont à l'origine du développement de l'EM et sont responsables de la symptomatologie décrite chez les patientes souffrant de cette pathologie. Parmi ces cytokines, notons l'IL8 et le TNF- α qui sont responsables de la prolifération des cellules endométriales, de l'adhésion de ces cellules et de l'angiogenèse. Les prostaglandines E2, F2 α et le TNF- α sont retrouvés au stade précoce de la maladie. Le TNF- α est également responsable de la persistance de la maladie avec le NGF et l'IL-17. Finalement, les

Tableau II. Proportion de cellules inflammatoires selon les tissus et le cycle

Type cellulaire	Femmes sans endométriose	Femmes atteintes d'endométriose	
		Eutopique	Ectopique
Macrophages	10 % des cellules immunitaires (16) % de cellules endométriales: Phase proliférative 1-2 % Phase sécrétoire. 3-5 % Phase menstruelle 6-15 %	Plus que chez les femmes sans endométriose (29) Pas d'augmentation en phase sécrétoire tardive → moins d'apoptose Participent à l'infertilité	MØ2 > MØ1 (30) → anti-inflammatoire → Activation LT → angiogenèse
NK utérin	30-40 % des cellules Phase proliférative < phase sécrétoire et menstruelle → Faible cytotoxicité → Favorise l'implantation embryonnaire Sécrétion de facteurs angiogéniques (VEGF + angiotensine 2)	Phase proliférative < phase sécrétoire et menstruelle Cytotoxicité encore plus faible → Propagation des lésions Sauf si infertilité ou antécédents de fausse couche => cytotoxicité majorée	NK immatures avec cytotoxicité faible → Prolifération des lésions
Lymphocytes T	CD4 < CD8 <u>Phase proliférative :</u> - CD8 activité cytolytique et cytotoxique élevée - CD4 abondants - CD4 T reg abondants <u>Phase sécrétoire :</u> - CD8 activité réduite afin de permettre la nidation - CD4 T reg diminuent en fin de phase sécrétoire	CD4 > CD8 => activité cytotoxique moindre - CD8 : nombre semblable chez les patientes avec et sans endométriose. - CD4 T reg plus abondants en phase sécrétoire que chez les patientes sans endométriose, mais ils seraient inactifs	CD4 > CD8 - CD8 : Augmentation du nombre, pas de modification d'activité en fonction du cycle - CD4 Th17 pro-inflammatoires - CD4 T reg Nombreux et anti-inflammatoire
Cellules dendritiques CD	Peu présentes. CD immatures nombreuses en phase sécrétoire et menstruelle → Rôle dans la détérioration des tissus lors des menstruations	Pas de variation en fonction du cycle. Accroissement de CD immatures → Facilite l'apparition de lésions endométriose	Accroissement de CD immatures Facilite l'apparition de lésions endométriose

CD4: Lymphocyte T CD4, CD8: Lymphocyte T CD8, CD4 T Reg: Lymphocyte T CD4 regulatory cells, CD4 Th17: lymphocyte T CD4 helper 17

prostaglandines E2, F2- α , le TGF β et le TNF- α seront impliqués dans la nociception, et la douleur décrite par la patiente.

6. LA FIBROSE

Le diagnostic de l'EM repose sur l'observation histologique de cellules stromales et épithéliales endométriales en dehors de l'utérus. Ces lésions, lors des saignements menstruels, vont engendrer une réaction inflammatoire responsable d'une réaction fibrotique périlésionnelle (31). La différenciation fibromusculaire au sein de l'EM profonde résulte d'une réaction de l'environnement local à la présence de cellules endométriales ectopiques (32). Cette fibrose peut être mise en évidence dans toutes les localisations d'EM (ligaments sacro-utérins, rectum, vessie, uretères), y compris dans les endométrions.

La réaction inflammatoire associée à l'EM est responsable de la sécrétion de cytokines par les leucocytes qui, en retour, vont stimuler la prolifération et l'activation des myofibroblastes (7). Cette réaction est amplifiée lorsque les myofibroblastes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires recrutant les cellules immunitaires.

Un des acteurs principaux dans le développement de cette fibrose, ce sont les macrophages, en raison de leur implication dans la régulation de la fibrinogénèse et de la fibrinolyse. Ils vont également activer les fibrocytes en myofibroblastes (11).

Nous avons suggéré un rôle possible des lymphocytes B dans une étude comparant deux modèles murins différents d'EM. La fibrose retrouvée chez des souris sévèrement immunodéficientes (SCID) était nettement plus limitée que celle mise en évidence chez les souris NUDE (11).

Les membres de la famille TGF β jouent un rôle important dans le développement de la fibrose et sont retrouvés en grande quantité autour des lésions d'EM (33).

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE L'ENDOMÉTRIOSE

Plusieurs approches existent en ce qui concerne la prise en charge de l'inflammation dans l'EM.

1. LES ANALGÉSQUES

La plupart des patients avec EM vont consommer des antalgiques de palier 1, tels que le

paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, chez les patientes présentant un désir de grossesse, l'utilisation continue d'AINS ou d'autres inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (COX-2) pourrait inhiber l'ovulation et avoir un impact négatif sur la fertilisation et la décidualisation endométriale (34).

En cas de chronicisation de la douleur, des neuromodulateurs peuvent être proposés. Parmi ceux-ci, citons les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs) et certains antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) qui vont plutôt agir sur les fibres nerveuses issues de la neurogenèse pathologique.

De plus en plus de travaux montrent l'interaction entre cellules immunologiques, nerfs et voies de signalisation de la douleur centralisée, ce qui laisse entrevoir des thérapies ciblées (35).

2. LES MODULATEURS DE L'INFLAMMATION

Les lésions d'EM sont exposées aux cellules inflammatoires, facteurs de croissance et cytokines péritonéales. Les principaux facteurs inflammatoires retrouvés sont le TNF α , l'IGF-1 et des interleukines (IL-1, IL-6, IL-8 et IL-33). La famille de l'IL-1 (IL-1 α et IL-33) sont des cibles intéressantes. L'utilisation d'inhibiteurs d'interleukines dans des modèles murins a pu mettre en évidence une diminution de la taille des lésions d'EM (36). Des études précliniques et cliniques sont en cours avec des nouvelles molécules ou des molécules utilisées dans d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde (anakinra : antagoniste du récepteur de l'IL-1) ou le cancer du sein (inhibiteurs de l'aromatase) (37). En revanche, une revue de la Cochrane n'a pas mis en évidence d'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs du TNF α dans le traitement de la douleur pelvienne chronique chez des patientes souffrant d'endométriose profonde dans l'EM (38).

CONCLUSION

L'EM est une pathologie inflammatoire. Un système immunitaire défaillant peut expliquer la persistance des lésions et l'infertilité des patientes atteintes d'EM. De manière intéressante, il existe un lien entre la neurogenèse et les cellules inflammatoires. Une meilleure compréhension des mécanismes inflammatoires en combinaison avec le développement de thérapies ciblées offrent des perspectives dans la prise en charge de l'EM et de ses symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;**364**:1789-99.
2. Jamali N, Zal F, Mostafavi-Pour Z, et al. Ameliorative effects of quercetin and metformin and their combination against experimental endometriosis in rats. *Reprod Sci* 2021;**28**:683-92.
3. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017;**8**:7138-47.
4. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;**68**:585-96.
5. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2017;**108**:125-36.
6. Brichant G, Nervo P, Albert A, et al. Heterogeneity of estrogen receptor alpha and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecol Endocrinol* 2018;**34**:651-5.
7. Brichant G, Laraki I, Henry L, et al. New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:10498.
8. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002;**77**:861-70.
9. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**955**:183-98; discussion 19-200, 396-406.
10. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;**14**:422-69.
11. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;**35**:898-903.
12. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007;**25**:2082-6.
13. Velho RV, Taube E, Sehoul J, Mechsner S. Neurogenic inflammation in the context of endometriosis-what do we know? *Int J Mol Sci* 2021;**22**:13102.
14. Ezzati M, Carr BR. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. *Womens health (Lond)* 2015;**11**:19-28.
15. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;**10**:261-75.
16. Vallve-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2019;**25**:564-91.
17. Yeaman GR, Collins JE, Fanger MW, et al. CD8+ T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking. *Immunology* 2001;**102**:434-40.
18. Jiang YP, Peng YQ, Wang L, et al. RNA-sequencing identifies differentially expressed genes in T helper 17 cells in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *J Reprod Immunol* 2022;**149**:103453.
19. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1069**:263-7.
20. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Pathogenesis of endometriosis: new insights into prospective therapies. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:11700.
21. Jeung I, Cheon K, Kim MR. Decreased cytotoxicity of peritoneal and peritoneal natural killer cell in endometriosis. *BioMed Res Int* 2016;**2016**:2916070.
22. Mettler L, Volkov NI, Kulakov VI, et al. Lymphocyte subsets in the endometrium of patients with endometriosis throughout the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* 1996;**36**:342-8.
23. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol* 2016;**117**:39-44.
24. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007;**178**:2572-8.
25. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2017;**70**:278-85.
26. Chen S, Zhang J, Huang C, et al. Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;**10**:34.
27. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;**10**:490-500.
28. White HD, Crassi KM, Givan AL, et al. CD3+ CD8+ CTL activity within the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause. *J Immunol* 1997;**158**:3017-27.
29. Berbic M, Schulke L, Markham R, et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009;**24**:325-32.
30. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol* 2013;**4**:9.
31. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. [Endometriosis: from research to clinical practice]. *Bulletin et memoires de l'Academie Royale de Médecine de Belgique*. 2007;**162**:263-72; discussion 73-4.
32. van Kaam KJ, Schouten JP, Nap AW, et al. Fibromuscular differentiation in deeply infiltrating endometriosis is a reaction of resident fibroblasts to the presence of ectopic endometrium. *Hum Reprod* 2008;**23**:2692-700.
33. Bernacchioni C, Capezzuoli T, Vannuzzi V, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: possible implication in transforming growth factor beta-induced fibrosis. *Fertil Steril* 2021;**115**:501-11.
34. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril* 2004;**81**:493-4.
35. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* 2021;**184**:2807-24.
36. Kato T, Yasuda K, Matsushita K, et al. Interleukin-1/33 signaling pathways as therapeutic targets for endometriosis. *Front Immunol* 2019;**10**:2021.
37. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol* 2018;**9**:1157.
38. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**3**:CD008088.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Brichant G, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.
Email : gbrichant@chuliege.be