



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

Etude comparative entre les cellules endométrales et les lésions endométriosiques

Présenté par :

AZOUZ Baraa

MELLAK Amina

Soutenu le :

24/09/2024

Devant le jury :

Nom

Grade/Lieu

Qualité

Mr Bessaad A.

MCA /USDB1

Président

Mme Djouahra N.

MAB/USDB1

Examinatrice

Mr Allaoui A.

MCB/USDB1

Promoteur

Mme Benazouz F.

MAA/USDB1

Invitée d'honneur

Année universitaire : 2023/2024

Remerciements

Nous adressons nos plus sincères remerciements à Dieu le Clément, le Miséricordieux, qui nous a donné le courage et la patience de mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promoteur, **Monsieur Allaoui**, pour son accompagnement précieux tout au long de ce projet. Merci pour votre disponibilité constante, votre bienveillance et surtout pour votre guidance éclairée. Vous avez su nous orienter avec rigueur tout en nous permettant de développer nos propres idées. Votre patience face à nos nombreuses questions, votre expertise et votre capacité à nous pousser vers l'excellence ont été des atouts inestimables. Ce mémoire porte la marque de votre savoir et de vos conseils. Merci, Monsieur Allaoui, pour la confiance que vous nous avez accordée et pour avoir été un guide exemplaire tout au long de ce parcours.

Nos sincères remerciements vont également à **Monsieur Bessaad** et **Madame Djouahra** pour avoir accepté de faire partie du jury et pour leurs remarques précieuses, qui ont grandement contribué à l'enrichissement de notre travail.

Un remerciement tout particulier à **Monsieur Bessaad** pour ces deux années de master. Avec vous, nous avons véritablement découvert ce que signifie la recherche scientifique. Vous avez su nous enseigner l'importance de comprendre les fondements d'une recherche rigoureuse, au-delà des simples projets académiques. Vos conseils avisés, votre générosité et votre passion pour l'enseignement ont éveillé en nous une curiosité scientifique authentique. Vous avez été un mentor inspirant, et ce travail est en grande partie le reflet de ce que nous avons appris grâce à vous. Merci d'avoir guidé nos pas avec tant de bienveillance et d'avoir fait de cette expérience un véritable apprentissage de la recherche.

Nos profonds respects et notre reconnaissance vont à **Madame Ben Azouz** pour sa gentillesse et ses précieux conseils, qui ont grandement contribué à la qualité de ce travail.

Enfin, nous remercions l'ensemble de nos **enseignants d'option Biologie et Physiologie de la Reproduction** pour la qualité de leur enseignement, leurs encouragements et leurs conseils avisés.

Dédicace

Du fond de mon cœur, je dédie ce travail
à ceux qui me sont les plus chers.

À la mémoire de ma chère mère,

Maman, tu es partie trop tôt, le 3 juillet 2023. Tu attendais avec impatience la réalisation de ce mémoire, et même dans la maladie, tu as tout fait pour me soutenir. Ton amour, ta présence, et ta force ont guidé chaque pas de mon parcours. Chaque mot écrit ici est le reflet de ton dévouement et de ta foi en moi. Ton absence laisse un vide immense, mais je sais que tu continues à veiller sur moi. Je t'aime de tout mon cœur et j'espère que ce travail est à la hauteur des espoirs que tu avais placés en moi. Que Dieu te bénisse et t'accorde une place parmi les plus méritants.

À mon père,

merci pour ta patience, ta compréhension, et ton soutien inconditionnel. Ce travail est en grande partie grâce à toi.

À mes sœurs, Romaiassa, Asma, et Khaoula

À vous, mes chères sœurs. Romaiassa, ton rôle d'aînée, ta bienveillance et ta sagesse m'ont guidé à travers tant d'épreuves. Asma, ta douceur et ton optimisme ont toujours été une source de réconfort. Khaoula, ton énergie et ton rire m'ont rappelé la beauté de la vie. Vous êtes mes piliers, et sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible.

À mes adorables neveux et nièces

Assil, ta présence et ton esprit ajoutent une touche spéciale à notre famille. Salaheddine, ta curiosité et ton enthousiasme sont admirables. Abd Elbari et Aous, vos sourires et votre innocence apportent une joie immense. Vous avez tous une place spéciale dans mon cœur, et je vous aime profondément.

À ma binôme Amina

Merci pour ta collaboration, Ensemble, nous avons surmonté bien des défis. Ce travail est le fruit d'un véritable effort d'équipe, et ta contribution a été essentielle.

À Tyger, mon fidèle compagnon à quatre pattes.

Baraa



Dédicace

Du fond de mon cœur, je dédie ce travail
à ceux qui me sont les plus chers.

À mes parents bien-aimés

Vous avez été mon roc et mon phare tout au long de ma vie. Maman, ta tendresse est mon réconfort et ta présence est mon soleil. Papa, ta gentillesse et ton soutien constant m'ont encouragée à chaque étape de ce parcours. Vous m'avez entourée de votre amour et de votre abnégation, et pour cela, je vous exprime toute ma gratitude. Merci pour votre patience infinie et votre soutien indéfectible durant la réalisation de ce mémoire.

À mon frère jumeau, Youcef

Mon confident, mon allié, celui qui me connaît par cœur. Youcef, tu as toujours été à mes côtés, me soutenant en toutes circonstances. Merci pour ta présence constante et précieuse.

À ma sœur Hadil

Rayon de soleil dans ma vie, tu illumines mes journées avec ta joie et ta bonne humeur. Merci pour ton amour et ta gaieté, qui rendent tout plus léger.

À mes petits frère et sœur, Abd el Koddouss et Abir

Votre fraîcheur et votre tendresse apportent tant de douceur à notre famille. Vous êtes mes trésors, et je vous aime profondément.

À mes grands-parents, ainsi qu'à toutes la familles Mellak et Fekir

Merci à vous tous pour votre amour et vos encouragements constants. Votre soutien m'a porté tout au long de ce parcours.

À ma très chère cousine Sabrina et mon amie exceptionnelle Rahil
Sabrina et Rahil, vous avez toujours été présentes pour moi. Votre amitié et votre soutien m'ont donné la force de persévérer. Merci pour tout ce que vous avez fait.

À ma binôme, Baraa

À ma binôme Baraa, tu as partagé avec moi toutes les étapes de ce parcours. Ta patience et ton soutien infaillible m'ont été précieux. Je te remercie du fond du cœur, ainsi que ta famille.

À Charlotte, ma muse féline

Ta grâce et ta beauté m'ont inspirée. Merci d'avoir été là à chaque instant.

Amina



Résumé

L'endométriose est une pathologie gynécologique multifactorielle, caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Elle touche entre 8 et 10 % des femmes en âge de procréer et est souvent associée à l'infertilité, avec une prévalence deux fois plus élevée chez les femmes atteintes par rapport aux femmes non touchées. Ce mémoire explore la pathogenèse de l'endométriose à travers une étude comparative à l'échelle histopathologique, tout en évaluant certaines des principales théories proposées pour expliquer son origine. Comprendre ces processus complexes est essentiel pour développer des traitements ciblés visant à limiter la prolifération des lésions endométriosiques et à prédire leur apparition. Nous avons participé à l'ensemble des étapes de réalisation des coupes histologiques, allant de l'étude macroscopique jusqu'à la coloration. Une étude comparative a été menée entre le tissu endométrial sain et les lésions endométriosiques, en analysant les lames des archives de l'hôpital à l'échelle microscopique. Cette comparaison a révélé de légères différences morphologiques entre les deux tissus, notamment des altérations subtiles au niveau de la structure cellulaire des lésions endométriosiques. Ces différences appuient la nécessité de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de cette maladie. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer l'étiologie et la physiopathologie de cette maladie. La théorie la plus acceptée à ce jour est celle de la transplantation, ou menstruation rétrograde, qui postule que le sang menstruel contient des cellules endométriales viables capables de s'implanter et de proliférer dans des tissus ectopiques. Toutefois, cette théorie est contestée par certains chercheurs, car elle ne parvient pas à expliquer certaines implantations de tissus endométriosiques dans des zones éloignées. D'autres explications ont été proposées, notamment les théories de métaplasie cœlomique, de métastase et d'implantation iatrogène, sans oublier l'impact potentiel de l'épigénétique. En conclusion, aucune des théories avancées ne permet de saisir tous les aspects de l'endométriose. Ainsi, une théorie composite, qui combine ces différentes hypothèses, a été adoptée par plusieurs chercheurs.

Mots-clés : Endométriose, Infertilité, Tissu ectopique, Menstruation rétrograde, Théorie composite.

Abstract

Endometriosis is a multifactorial gynecological pathology characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. It affects between 8% and 10% of women of reproductive age and is often associated with infertility, with a prevalence that is twice as high in affected women compared to those who are not affected. This data explores the pathogenesis of endometriosis through a comparative study at the histopathological level while evaluating some of the main theories proposed to explain its origin. Understanding these complex processes is essential for developing targeted treatments aimed at limiting the proliferation of endometriotic lesions and predicting their occurrence. We participated in all stages of the realization of histological sections, from macroscopic study to staining. A comparative study was conducted between healthy endometrial tissue and endometriotic lesions by analyzing the slides from the hospital archives at the microscopic level. This comparison revealed slight morphological differences between the two tissues, particularly subtle alterations at the level of the cellular structure of the endometriotic lesions. These differences underscore the necessity of better understanding the mechanisms involved in the development of this disease. Several theories have been proposed to explain the etiology and pathophysiology of this disease. The most widely accepted theory to date is that of transplantation, or retrograde menstruation, which posits that menstrual blood contains viable endometrial cells capable of implanting and proliferating in ectopic tissues. However, this theory is contested by some researchers, as it fails to explain certain implantations of endometriotic tissues in distant areas. Other explanations have been proposed, including the theories of coelomic metaplasia, metastasis, iatrogenic implantation, and others, not to mention the potential impact of epigenetics. In conclusion, none of the proposed theories adequately capture all aspects of endometriosis. Thus, a composite theory, which combines these different hypotheses, has been adopted by several researchers.

Keywords: Endometriosis, Infertility, Ectopic tissue, Retrograde menstruation, Composite theory.

ملخص

الانتباز البطاني الرحمي هو حالة طبية نسائية متعددة العوامل، تتسم بوجود نسيج بطاني رحمي خارج تجويف الرحم. تؤثر هذه الحالة على ما يتراوح بين 8% و10% من النساء في سن الإنجاب، وغالبًا ما تُرتبط بالعمق، حيث تُسجل نسبة الإصابة ضعف المعدل لدى النساء المصابات مقارنةً بنظيرتهن غير المصابات. تستكشف هذه الأطروحة آلية حدوث الانتباز البطاني الرحمي من خلال دراسة مقارنة على المستوى النسيجي المرضي، مع تقييم عدد من النظريات الأساسية التي تم اقتراحها لشرح أصل هذه الحالة. إن فهم هذه العمليات المعقدة يعد ضروريًا لتطوير علاجات مستهدفة تهدف إلى الحد من انتشار الآفات الناتجة عن الانتباز البطاني الرحمي والتنبؤ بحدوثها. وقد شاركنا في جميع مراحل إعداد الشرائح النسيجية، بدءًا من الدراسة الماكروسكوبية وصولاً إلى عملية التلوين. أُجريت دراسة مقارنة بين النسيج البطاني الرحمي السليم وآفات الانتباز البطاني الرحمي، وذلك من خلال تحليل الشرائح المأخوذة من أرشيف المستشفى على المستوى المجهرى. كشفت هذه المقارنة عن اختلافات طفيفة في البنية المورفولوجية بين النسيجين، مع ملاحظة تغييرات دقيقة في التركيب الخلوي لآفات الانتباز البطاني الرحمي. تُبرز هذه الاختلافات الحاجة إلى فهم أعمق للآليات التي تسهم في تطور هذه الحالة. تم اقتراح عدة نظريات لتفسير الأسباب الكامنة وراء الانتباز البطاني الرحمي وفسولوجيته المرضية. النظرية الأكثر قبولاً حتى الآن هي نظرية الزرع، أو الحيض العكسي، التي تفترض أن الدم الحيضي يحتوي على خلايا بطانية رحمية قابلة للزرع والنمو في الأنسجة المنتبذة. ومع ذلك، تتعرض هذه النظرية للانتقاد من قبل بعض الباحثين، حيث إنها لا تُفسر بعض حالات زراعة الأنسجة البطانية الرحمية في مناطق بعيدة. تم تقديم تفسيرات بديلة، بما في ذلك نظريات التحول البريتوني، والنقائل، والزرع الطبي بالإضافة إلى دور علم التخلُّق. في الختام، لا تستطيع أي من النظريات المقترحة أن تفسر جميع جوانب الانتباز البطاني الرحمي بشكل شامل. لذا، تم تطوير نظرية مركبة، تجمع بين هذه الفرضيات المختلفة، وقد حظيت بقبول العديد من الباحثين.

الكلمات المفتاحية: الانتباز البطاني الرحمي، العمق، أنسجة منتبذة، الحيض العكسي، النظرية المركبة.

Sommaire

Introduction	1
I Revue bibliographique	3
I.1 Rappel sur l'appareil reproducteur de la femme	3
I.1.1 Perspective histologique.....	3
I.1.1.1 Ovaire.....	3
I.1.1.2 Utérus.....	5
I.1.2 Perspective physiologique.....	7
I.1.2.1 Régulation cyclique du système reproducteur féminin.....	7
I.1.2.2 Régulation endocrinienne de la reproduction chez la femme.....	9
I.2 Système reproducteur féminin en présence d'endométriose	12
I.2.1 Perspective anatomique.....	12
I.2.1.1 Endométriose péritonéale superficielle.....	12
I.2.1.2 Endométriose profonde.....	13
I.2.1.3 Endométriome.....	13
I.2.1.4 Adénomyose	14
I.2.2 Perspective histologique.....	15
I.2.2.1 Endométriose profonde.....	15
I.2.2.2 Endométriome.....	16
I.2.2.3 Adénomyose	17
I.2.3 Perspective physiologique.....	19
I.2.3.1 Œstrogènes.....	19
I.2.3.2 Progestérone.....	20
I.2.3.3 Hormone lutéinisante (LH).....	20
I.2.3.4 <i>Steroidogenic acute regulatory protein</i> (StAR).....	20
I.2.3.5 Aromatase	21
I.2.3.6 Synthèse et métabolisme des Œstrogènes <i>in Situ</i>	21
I.3 Epidémiologie.....	22
I.4 Endométriose et infertilité	23
I.4.1 Modifications anatomiques liées à l'endométriose	23
I.4.1.1 Lésions endométriosiques sévères	23
I.4.1.2 Lésions d'endométriose superficielles.....	23
I.4.2 Modifications cytologiques et biochimiques du liquide péritonéal	24
I.4.2.1 Composition du liquide péritonéal.....	24
I.4.2.2 Inflammation et cytokines dans le liquide péritonéal	24
I.4.2.3 Impact sur la fertilité.....	24
I.4.3 Altérations de la réponse immunitaire locale.....	24

I.4.4	Altérations des mécanismes d'implantation au sein de l'endomètre	25
II	Matériels et méthodes.....	26
II.1	Objectif de stage	26
II.2	Lieu de stage	26
II.3	Protocole.....	27
II.3.1	Recherche dans les archives et collecte des échantillons à analyser.....	27
II.3.2	Préparation des coupes histologiques.....	28
II.3.2.1	Analyse macroscopique	28
II.3.2.2	Fixation	29
II.3.2.3	Circulation.....	30
II.3.2.4	Enrobage (inclusion).....	31
II.3.2.5	Congélation	31
II.3.2.6	Microtomie (coupure)	31
II.3.2.7	Déparaffinage.....	33
II.3.2.8	Coloration	33
II.3.2.9	Montage	34
II.3.2.10	Analyse microscopique	34
III	Résultats et discussion.....	35
III.1	Interprétation des lames	35
III.1.1	Endomètre régulier	35
III.1.2	Adénomyose.....	36
III.1.3	Endométriose ovarienne (endométriome)	38
III.2	Discussion.....	39
III.2.1	Théorie de menstruation rétrograde	39
III.2.2	Théorie de métaplasie cœlomique.....	41
III.2.3	Théorie de dissémination lymphatique et vasculaire	43
III.2.4	Théorie de <i>stem cells</i>	45
III.2.5	Théorie composite	47
III.2.6	Facteurs de prédisposition	47
III.2.6.1	Facteurs environnementaux	47
III.2.6.2	Epigénétique de l'endométriose.....	48
	Conclusion.....	52
	Références bibliographiques	52

Liste des figures

Figure 1. Schéma d'une coupe frontale de l'appareil génital féminin, représentant la structure et la localisation des organes correspondants (Ramé & Théron, 2015).	3
Figure 2. Coupe histologique d'un ovaire observée à faible grossissement, Coloré à l'hématoxyline-éosine (https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html)	4
Figure 3. Coupe histologique d'un ovaire observée a fort grossissement. Colorée à l'hématoxyline-éosine (Gheorghisan-Galateanu et al., 2014).....	4
Figure 4. Coupe histologique de la paroi utérine, observée à faible grossissement (https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html)	5
Figure 5. Coupes histologiques d'un endomètre pendant trois phase différentes, observées à fort grossissement (Boyd et al., 2018).....	7
Figure 6. Etapes du développement folliculaire (Georges et al., 2014)	8
Figure 7. Schéma du cycle menstruel et cycles hormonaux (Ramé & Théron, 2015).....	10
Figure 8. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Vogazianou, 2019)	11
Figure 9. Schémas de coupes de la cavité péritonéale montrant la localisation des lésions endométriosiques : à gauche pour l'endométriose superficielle ; à droite pour l'endométriose profonde (https://endometriose.fr/definition/).....	13
Figure 10. Échographie transabdominale du bassin droit montrant un endométriome cible dans l'annexe droite avec des signes d'une couche de liquide-liquide (flèche blanche) (Wei et al., 2022).....	14
Figure 11. Schéma d'un appareil génital féminin atteint d'endométriose avec endométriome	14
Figure 12. Lésion d'endométriose rectale observée à fort grossissement (Leconte, 2012).....	16
Figure 13. Coupe histologique d'un kyste endométriosique colorée à l'hématoxyline-éosine, observée à fort grossissement (Han et al., 2023).....	17
Figure 14. Coupe histologique du corps de l'utérus montrant la jonction endomyométriale et la profondeur de pénétration des glandes endométriales au niveau du myomètre, observée à faible grossissement (https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusadenomyosis.html) ...	18
Figure 15. Coupe histologique d'un myomètre infiltré par du stroma et des glandes endométriales, observée à fort grossissement (https://webpath.med.utah.edu/FEMHTML/FEM025.html).....	18
Figure 16. Hopital Dr Fares Yahia	26
Figure 17. Salle des archives du service d'anatomopathologie	27
Figure 18. Analyse macroscopique d'un prélèvement	28

Figure 19. Cassette avec mousse synthétique	29
Figure 20. Étape de fixation	29
Figure 21. Automate de circulation (Leica TP1020, Leica Biosystems, Allemagne).....	30
Figure 22. Appareil d'enrobage (Leedo ES300, Bio Hisure, Chine)	31
Figure 23. Appareil de refroidissement (à gauche), bloc de paraffine (à droite)	32
Figure 24. Microtome (Leica RM2125 RTS, Leica Biosystems, Allemagne).....	32
Figure 25. Bain pour eau tiède	32
Figure 26. Automate de coloration (ASS190 Slide Stainer, Amos Scientific, Australie).....	33
Figure 27. Coupe histologique d'une biopsie endométriale en phase proliférative. Colorée à l'hématoxyline-éosine (400X).....	35
Figure 28. Observation microscopique d'un endomètre régulier avec aspect périménopause. Coloration hématoxyline-éosine (400X)	36
Figure 29. Observation microscopique d'un myomètre atteint d'adénomyose, à faible (A) (100 X) et à fort (B) (1000X) grossissement, coloration hématoxyline-éosine	37
Figure 30. Observation microscopique des fibres musculaires lisses hyperplasiques du myomètre adjacentes à un foyer d'adénomyose. Coloration à l'hématoxyline-éosine (400X)	37
Figure 31. Coupe histologique de la paroi d'un kyste endométriosique, colorée à l'hématoxyline-éosine (400X).....	38
Figure 32. Coupes histologiques d'une trompe utérine (a) et d'un péritoine (b), (Honda & Katabuchi, 2014).	40
Figure 33. Coupe histologique de l'ovaire avec une métaplasie et développement d'une endométriose (G×150) (Honda & Katabuchi, 2014).....	42
Figure 34. Cultures tridimensionnelles de l'épithélium de surface de l'ovaire (ESO) incluses dans un gel de collagène. Observées au différent grossissement (Honda & Katabuchi, 2014).	42

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
CSM	Cellules Souches Mésenchymateuses
DNMT3A	<i>DNA Methyltransferase 3A</i>
E1	Estrone
E2	Estradiol
ER	<i>Estrogen Receptors</i>
ESO	Epithélium de Surface Ovarien
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HE	Hématoxyline-éosine
Hoxa10	<i>Homeobox A10</i>
Ig	Immunoglobuline
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IL	Interleukine
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MicroARN	Micro-Acide Ribonucléique
NK	<i>Natural Killer</i>
P4	Progestérone
PGE2	Prostaglandine E2
PR	<i>Progesterone Receptor</i>
SF-1	<i>Steroidogenic Factor 1</i>
SOX2	<i>Sex-determining Region Y-box 2</i>
StAR	<i>Steroidogenic Acute Regulatory Protein</i>
TH1	<i>T Helper 1</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>

Glossaire

Adénomyose : Il s'agit de la présence de grandes quantités de tissu endométrial et/ou de stroma endométrial dans le myomètre (Borghese *et al.*, 2018).

Endométriome : Ou endométriome ovarien, est un kyste de l'ovaire associé à l'endométriose, caractérisé par un liquide de couleur chocolat à l'intérieur (Borghese *et al.*, 2018).

Endométriose : Une pathologie gynécologique chronique et inflammatoire, caractérisée par la présence de tissu semblable à l'endomètre en position ectopique, c'est-à-dire en dehors de sa localisation normale dans la cavité utérine (Vercellini *et al.*, 2014; Imperiale *et al.*, 2023).

Endométriose profonde : Ou sous-péritonéale, désigne les lésions qui pénètrent à plus de 5 mm de profondeur sous la surface du péritoine (Borghese *et al.*, 2018).

Endométriose superficielle : Également appelée endométriose péritonéale, se caractérise par la présence d'implants de tissu endométrial ectopique situés à la surface du péritoine (Borghese *et al.*, 2018).

Hyperplasie : Un processus pathologique où il y a une augmentation du nombre de cellules dans un tissu ou un organe, ce qui conduit à une augmentation de sa taille (Füeßl, 2016).

Métaplasie : La transformation d'un type de cellules normales en un autre type de cellules normales au sein d'un tissu, souvent en réaction à une irritation ou une inflammation (Tranbaloc, 2002).

Pathologie multifactorielle : Une maladie résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux (Bustin, 2015).

Théorie de l'induction : Découle de la théorie de métaplasie cœlomique, suggère que des substances biochimiques et immunologiques issues des menstruations ou produites par l'endomètre stimulent la transformation des cellules péritonéales indifférenciées en cellules endométriales (Maruyama & Yoshimura, 2012; Darai *et al.*, 2017).

Théorie de repos embryonnaire : Une théorie qui suggère que des cellules embryonnaires müllériennes résiduelles peuvent se transformer en endomètre fonctionnel sous l'effet d'un stimulus spécifique, et que les lésions endométriosiques proviendraient de ces cellules (Maruyama & Yoshimura, 2012).

Introduction

L'endométriose, une pathologie gynécologique, chronique et inflammatoire, se caractérise par la prolifération des glandes et du stroma endométrial en dehors de leur position eutopique (la cavité utérine). Ces cellules endométriales réagissent aux hormones ovariennes et subissent les mêmes changements cycliques que l'endomètre utérin, ce qui entraîne notamment des saignements et des desquamations cycliques (Dmowski *et al.*, 2001; Daraï *et al.*, 2017). Cette condition médicale est fréquemment diagnostiquée chez les femmes en âge de procréer avec un pourcentage de 8 à 10% (Leconte, 2012). Elle est détectée dans 71% des cas chez les femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, et dans 30 à 45% des cas d'infertilité. De plus, la combinaison du syndrome de douleur pelvienne chronique et de l'infertilité est causée par l'endométriose dans 84% des cas (Nair *et al.*, 2024).

L'endométriose est marquée par sa complexité à l'échelle physiopathologique, et jusqu'à présent l'origine de cette maladie demeure mal connue, reposant principalement sur des théories sans que l'une d'elles ne soit totalement établie. La théorie de transplantation, qui incrimine le reflux de tissu endométrial dans la cavité péritonéale pendant les menstruations, est considérée comme la cause la plus crédible. Une autre hypothèse met en cause la capacité de métaplasie de l'épithélium cœlomique en tissu endométrial, ce qui donne naissance à la théorie de l'induction, qui postule l'intervention des facteurs biochimiques et immunologiques dans son initiation. Toutefois, ces théories ne parviennent pas à expliquer les localisations extra-pelviennes de l'endométriose (pleuropulmonaires, cutanées, ganglionnaires, rénales et oculaires) (Daraï *et al.*, 2017).

Quelques autres théories ont également été proposées. Une étude approfondie des mécanismes à l'origine de l'initiation et de l'évolution de cette maladie pourrait conduire à des traitements ciblés visant à réduire la prolifération anormale de ses lésions ou même à prédire leur survenue. Cette étude a été réalisée pour comprendre l'origine de l'endométriose, en menant une analyse comparative à l'échelle histopathologique entre le tissu endométrial eutopique et les tissus des lésions endométriosiques, en procédant à une analyse microscopique des lames contenant les échantillons préparés selon la technique de coupe histologique. Cette investigation est également étayée par une analyse bibliographique exhaustive des théories étiopathogéniques proposées pour expliquer cette pathologie.



Revue bibliographique



I Revue bibliographique

I.1 Rappel sur l'appareil reproducteur de la femme

Chez les humains, l'appareil reproducteur féminin est dynamique, avec une apparence morphologique variable en fonction des influences hormonales durant le cycle menstruel, la gestation et la sénescence ovarienne (Boyd *et al.*, 2018). Il correspond à l'ensemble des organes responsables de la reproduction (Figure 1) et le développement embryonnaire de l'être humain, composé des ovaires et du tractus génital, qui comprend les trompes utérines, l'utérus et le vagin (Ramé & Théron, 2015).

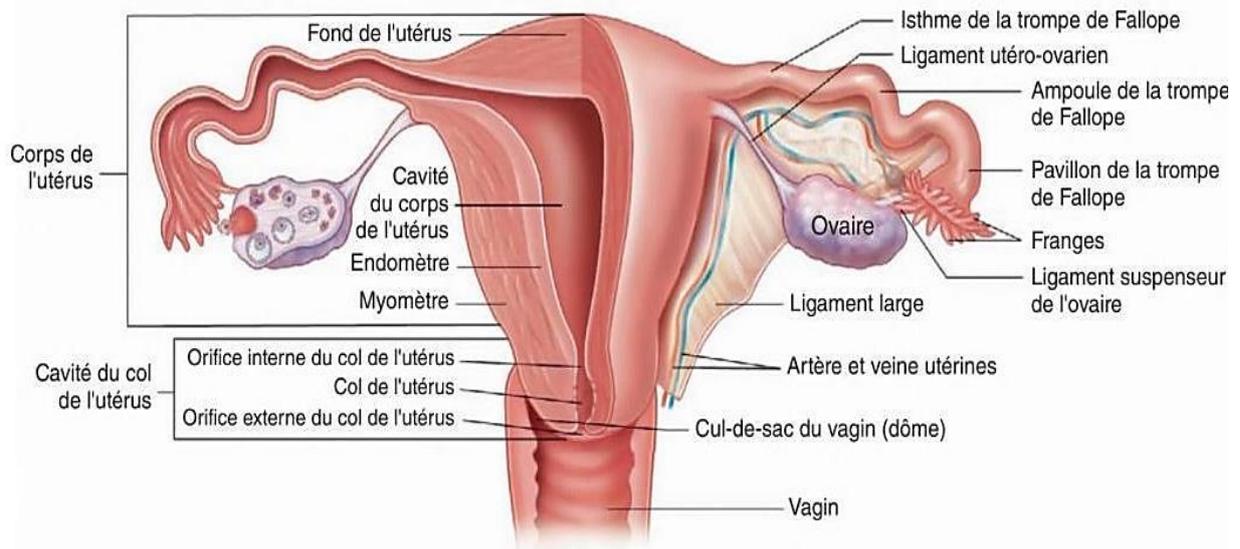


Figure 1. Schéma d'une coupe frontale de l'appareil génital féminin, représentant la structure et la localisation des organes correspondants (Ramé & Théron, 2015).

I.1.1 Perspective histologique

I.1.1.1 Ovaire

L'ovaire a une surface recouverte d'un épithélium germinatif, une couche unique de cellules, qui repose sur un tissu conjonctif dense et irrégulier appelé l'albuginée. Sous cette tunique se trouve le cortex ovarien, où se niche la moelle (médulla), un noyau de tissu conjonctif hautement vascularisé (Figure 2 et 3) (Sorenson & Brelje, 2014).

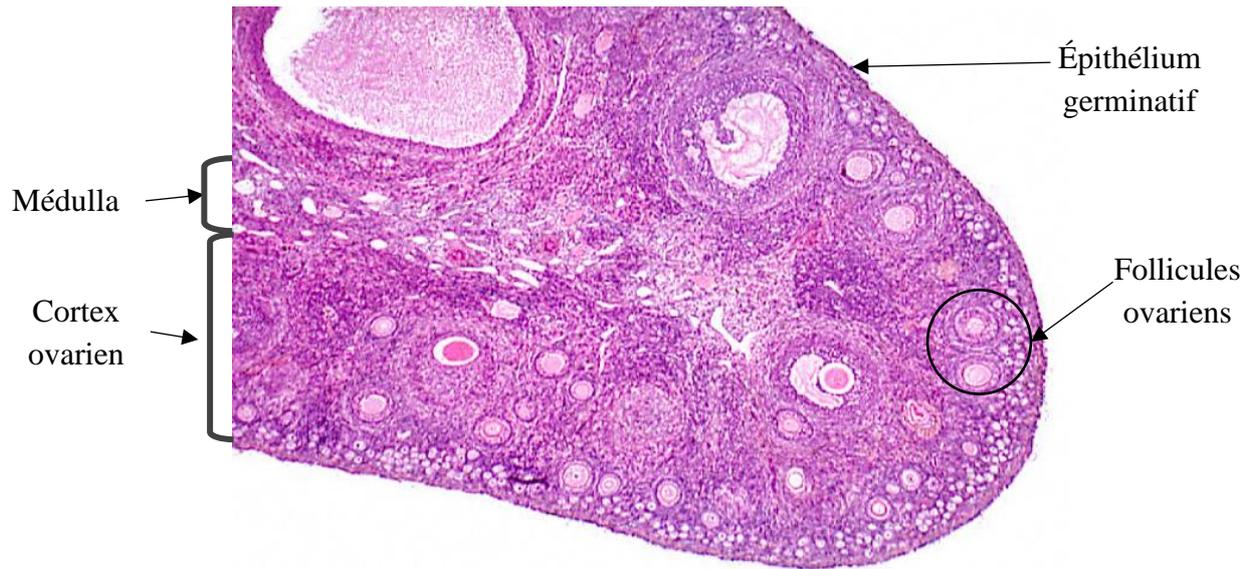


Figure 2. Coupe histologique d'un ovaire observée à faible grossissement, Coloré à l'hématoxyline-éosine (<https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html>)

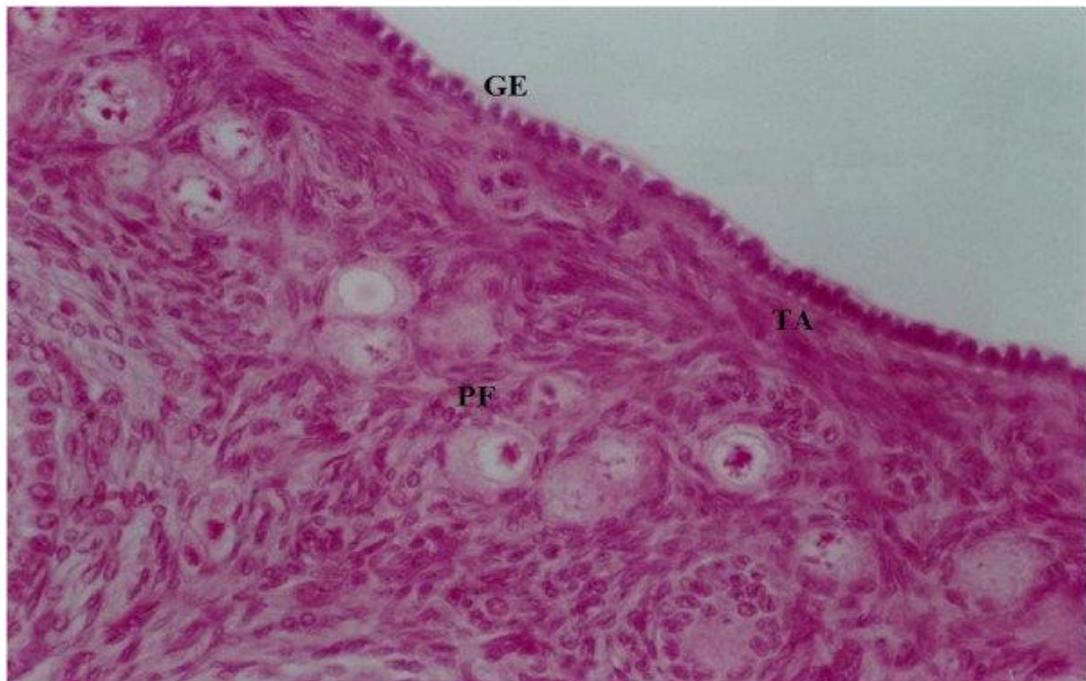


Figure 3. Coupe histologique d'un ovaire observée a fort grossissement. Colorée à l'hématoxyline-éosine (Gheorghisan-Galateanu *et al.*, 2014)

GE : Épithélium germinatif, TA : Tunique albuginée, PF : Groupes de follicules primordiaux. Le cortex est composé d'un tissu conjonctif pauvre en fibres et dense en cellules, souvent disposées en travées ou en tourbillons formant le stroma cortical qui abrite les follicules ovariens : lieu de la folliculogénèse (Figure 2).

I.1.1.2 Utérus

L'utérus est un organe musculaire unique formé par la fusion des canaux müllériens (Ramírez-González *et al.*, 2016). Il est composé par le corps, le fond et le cervix (col) (Sorenson & Brelje, 2014):

I.1.1.2.1 Corps et fond de l'utérus

Le corps et le fond de l'utérus ont une structure similaire (Sorenson & Brelje, 2014), constitué de trois couches histologiques (figure 4) (Sorenson & Brelje, 2014; Ramírez-González *et al.*, 2016). Nous ne retiendrons dans cette partie que l'endomètre et le myomètre.

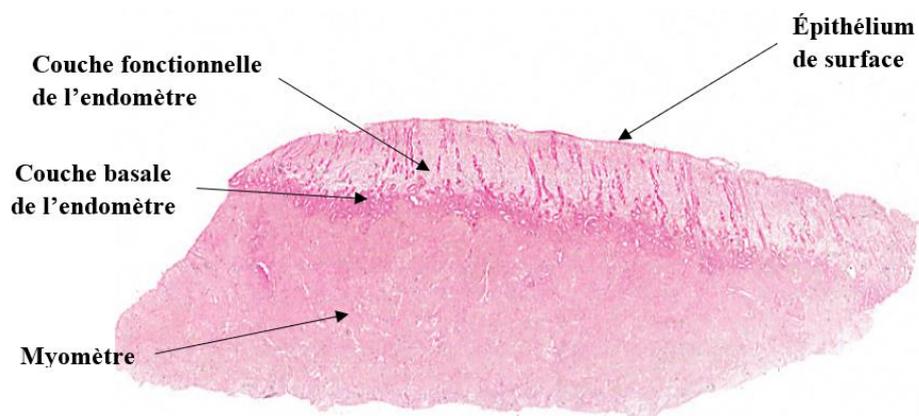


Figure 4. Coupe histologique de la paroi utérine, observée à faible grossissement (<https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html>)

- **Myomètre** : c'est la couche musculaire moyenne qui se compose de trois couches de muscles lisses. La couche principale, épaisse et contenant des vaisseaux sanguins radiaux proéminents, est appelée stratum vasculaire. Elle est entourée de couches internes et externes plus fines de muscle lisse. De grands vaisseaux arqués traversent la partie externe du myomètre. Les cellules musculaires lisses mesurent 40 à 50 mm de long, leur longueur pouvant varier au cours du cycle utérin et se multiplier par 10 pendant la grossesse (Sorenson & Brelje, 2014; Ramírez-González *et al.*, 2016).
- **Endomètre** : La muqueuse interne de l'utérus et la partie la plus complexe du point de vue histologique. Il s'agit d'une couche superficielle tapissée d'un épithélium cylindrique simple reposant sur une membrane basale formant une barrière protectrice. Nichées plus profondément dans le chorion sous-jacent, les glandes endométriales, d'une taille, d'une forme et d'une fonction qui changent de manière dynamique tout au long du cycle menstruel. Les cellules stromales sont présentes en comprenant les granulocytes. Les

neutrophiles sont fréquemment présents, en particulier pendant les menstruations et la période prémenstruelle. Un réseau riche de vaisseaux sanguins nourrit l'endomètre, les artères spiralées jouent notamment un rôle crucial, et des nerfs autonomes contribuent à la régulation de diverses fonctions au sein de cette tunique interne de l'utérus (Ramírez-González *et al.*, 2016).

L'endomètre est stratégiquement divisé en deux couches distinctes (Figure 8) (Sorenson & Brelje, 2014) :

- **Couche basale** : Cette couche profonde, adjacente au myomètre, reste intacte tout au long du cycle menstruel. Elle sert de source pour la régénération de la couche fonctionnelle après la menstruation et est irriguée par des artères droites. Les glandes endométriales à cet endroit sont simples, en forme d'entonnoir et parfois ramifiées, tapissées de cellules épithéliales sécrétoires qui peuvent être cubiques ou cylindriques.
- **Couche fonctionnelle** : Cette couche supérieure subit des changements spectaculaires tout au long du cycle menstruel, se préparant à une grossesse potentielle. Si l'implantation n'a pas lieu, cette couche se détache pendant la menstruation.

La couche fonctionnelle de l'endomètre subit des transformations au cours du cycle menstruel (figure 5) :

- **Phase menstruelle (jours 1-4)** : La couche fonctionnelle se détache, ne laissant que la couche basale intacte (Sorenson & Brelje, 2014).
- **Phase proliférative (jours 5-15)** : La couche fonctionnelle se régénère à partir de la couche basale. Pendant cette phase, les glandes utérines en développement sont droites et ont une lumière étroite et parfois sinueuse, nichées au sein d'un stroma cellulaire. Ces glandes sont espacées de manière relativement régulière et les cellules qui les tapissent sont surpeuplées ou même stratifiées (pseudostratifiées). Elles ont un cytoplasme minimal (la partie non organellaire de la cellule) et présentent une division cellulaire fréquente (mitose) pour soutenir cette phase de croissance (Boyd *et al.*, 2018).
- **Phase sécrétoire (jours 15-28)** : Les glandes utérines deviennent tortueuses, dilatées et forment des sacculations. Les artères spiralées de la couche fonctionnelle s'allongent et deviennent convoluées (Sorenson & Brelje, 2014).

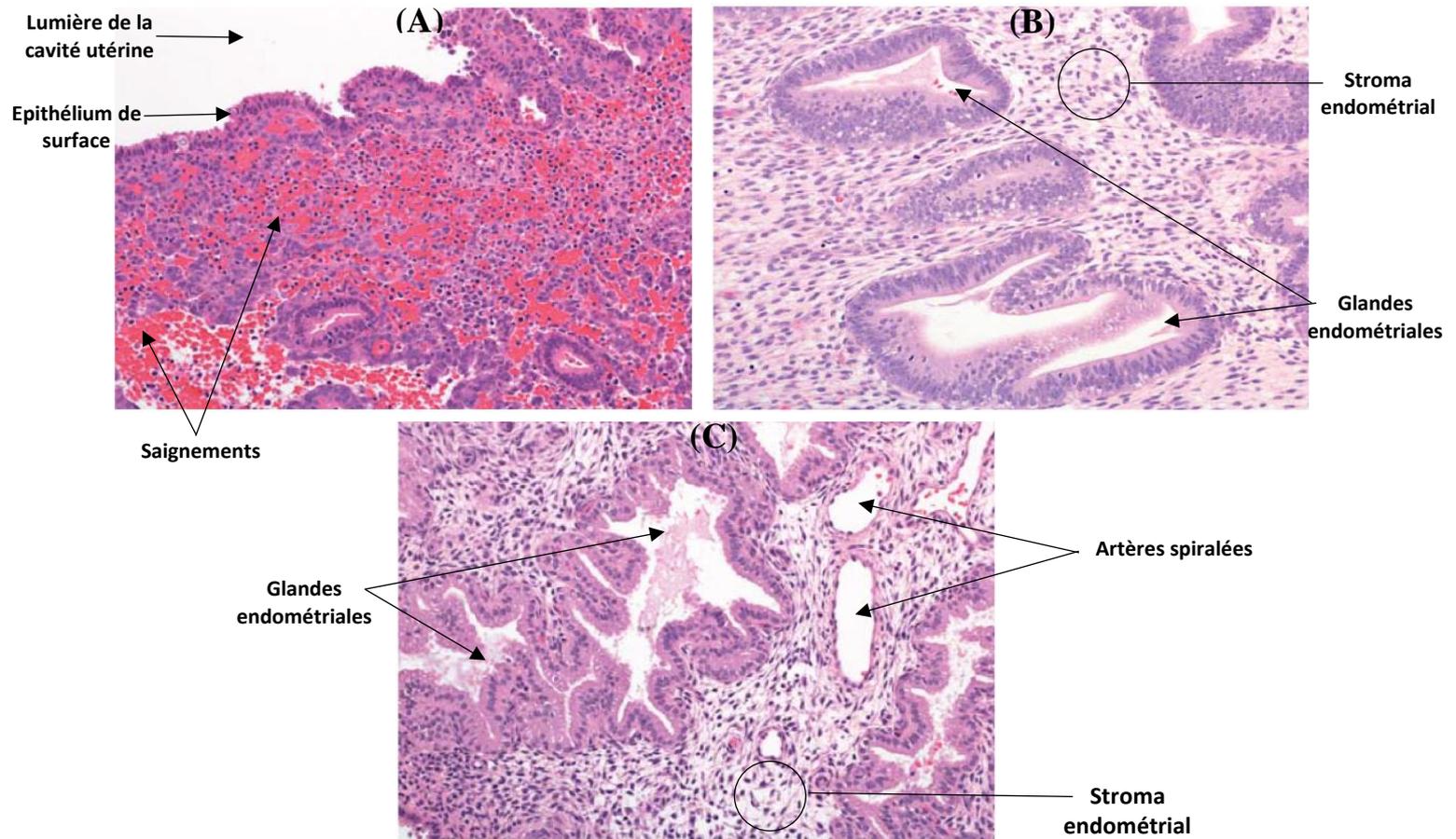


Figure 5. Coupes histologiques d'un endomètre pendant trois phase différentes, observées à fort grossissement (Boyd *et al.*, 2018)

(A) Pendant la phase de menstruation, le stroma et l'épithélium se décomposent et les neutrophiles infiltrent l'épithélium ; (B) Les glandes endométriales en phase proliférative sont rondes et tubulaires avec un épithélium pseudostratifié présentant de nombreuses mitoses ; (C) Les glandes endométriales en phase sécrétoire sont convolutées avec un épithélium cuboïdal avec des vacuoles sécrétoires.

I.1.2 Perspective physiologique

I.1.2.1 Régulation cyclique du système reproducteur féminin

La vie reproductive chez la femme correspond à un cycle ovarien et un cycle menstruel, d'une durée d'environ 28 jours en moyenne. Pendant cette période, plusieurs processus et modifications s'opèrent : ovariens, utérins et vaginaux (Dix-Peek, 2011; Ramé & Théron, 2015).

I.1.2.1.1 Cycle ovarien

Le cycle ovarien comporte trois phases :

- **Phase folliculaire**

Du 1er au 14ème jour du cycle, elle correspond à la période du cycle ovarien où se produit la maturation folliculaire. Au début de chaque cycle, les petits follicules antraux se développent rapidement en structures plus volumineuses sous l'influence des hormones gonadotropes (Croxatto, 2017). La figure 6 représente les différentes phases de la folliculogénèse. La phase folliculaire est la plus variable en termes de durée. Elle peut durer entre 7 et 22 jours avec un intermédiaire de 14 jours (cas physiologique) (Vogazianou, 2019).

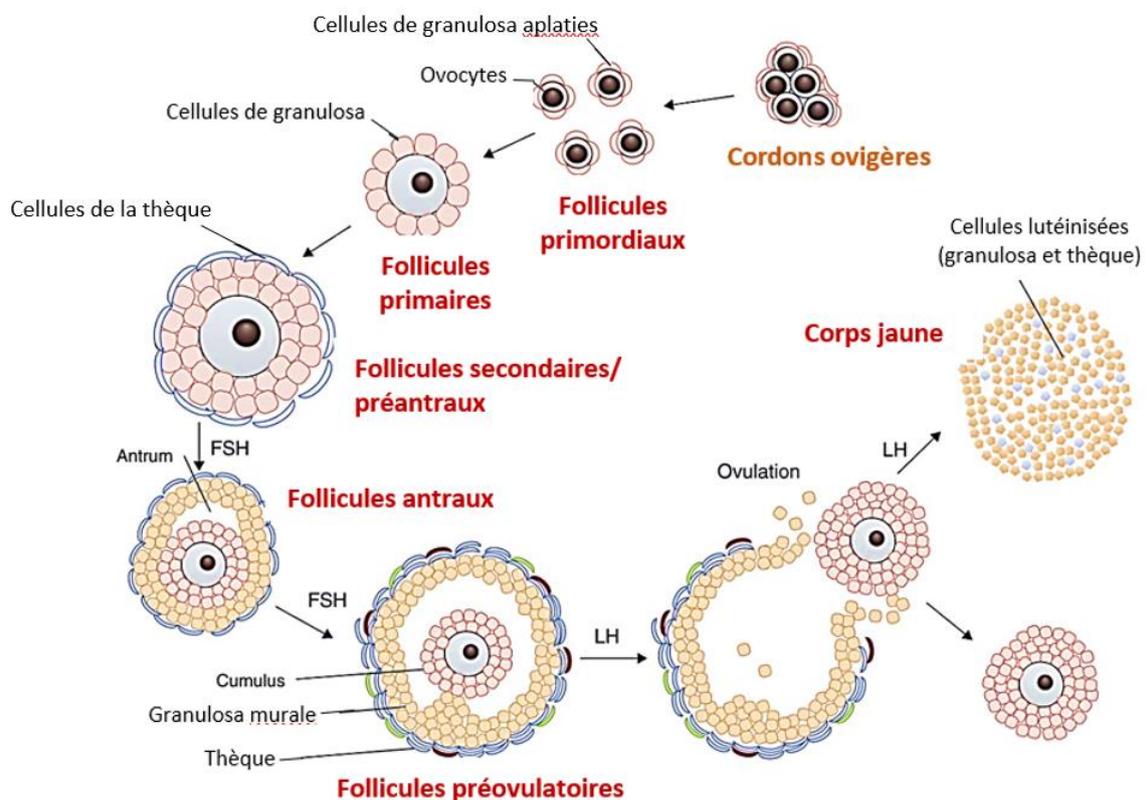


Figure 6. Etapes du développement folliculaire (Georges *et al.*, 2014)

- **Phase ovulatoire**

Elle correspond à la libération de l'ovocyte dans la trompe utérine (Dix-Peek, 2011).

- **Phase lutéale**

Cette phase s'étend de l'ovulation au début des menstruations (ou de l'implantation). Après le 14^{ème} jour du cycle menstruel, le follicule rompu lors de l'ovulation se rétracte, se remplit de cellules qui s'enrichissent en lipides et prend un aspect pigmenté, formant ainsi le corps jaune qui évolue en fonction du sort de l'ovocyte (Ramé & Thérond, 2015).

1.1.2.1.2 Cycle menstruel (utérin)

Comme le cycle ovarien, le cycle menstruel est divisé en trois phases distinctes. Les deux cycles sont synchrones (Ramé & Thérond, 2015):

- **Phase menstruelle**

Les quatre premiers jours du cycle sont marqués par la desquamation de la muqueuse utérine, accompagnée de saignements connus sous le nom de menstruations ou règles. Cette phase survient en l'absence de fécondation de l'ovule, ce qui entraîne l'arrêt de la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes par le corps jaune (Dix-Peek, 2011; Ramé & Thérond, 2015).

- **Phase proliférative**

Entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour du cycle, sous l'influence des œstrogènes (Ramé & Thérond, 2015), l'utérus régénère progressivement sa muqueuse, qui prolifère tout en restant lisse. Cette phase implique également l'épaississement et l'augmentation de la vascularisation du stroma endométrial, et les glandes tubulaires simples commencent à proliférer (Dix-Peek, 2011; Ramé & Thérond, 2015).

- **Phase sécrétoire**

Du 14^{ème} au 28^{ème} jour, la muqueuse utérine subit une prolifération importante, adoptant une structure complexe appelée dentelle utérine (Ramé & Thérond, 2015). Sous l'influence de la progestérone produite par le corps jaune après l'ovulation, les glandes endométriales deviennent sécrétoires, produisant une sécrétion riche en glycogène, et la muqueuse est prête à accueillir un ovule fécondé (Dix-Peek, 2011; Ramé & Thérond, 2015).

1.1.2.2 Régulation endocrinienne de la reproduction chez la femme

Le système reproducteur féminin est régulé par des hormones produites par l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires, qui interagissent de manière dynamique (figure 7).

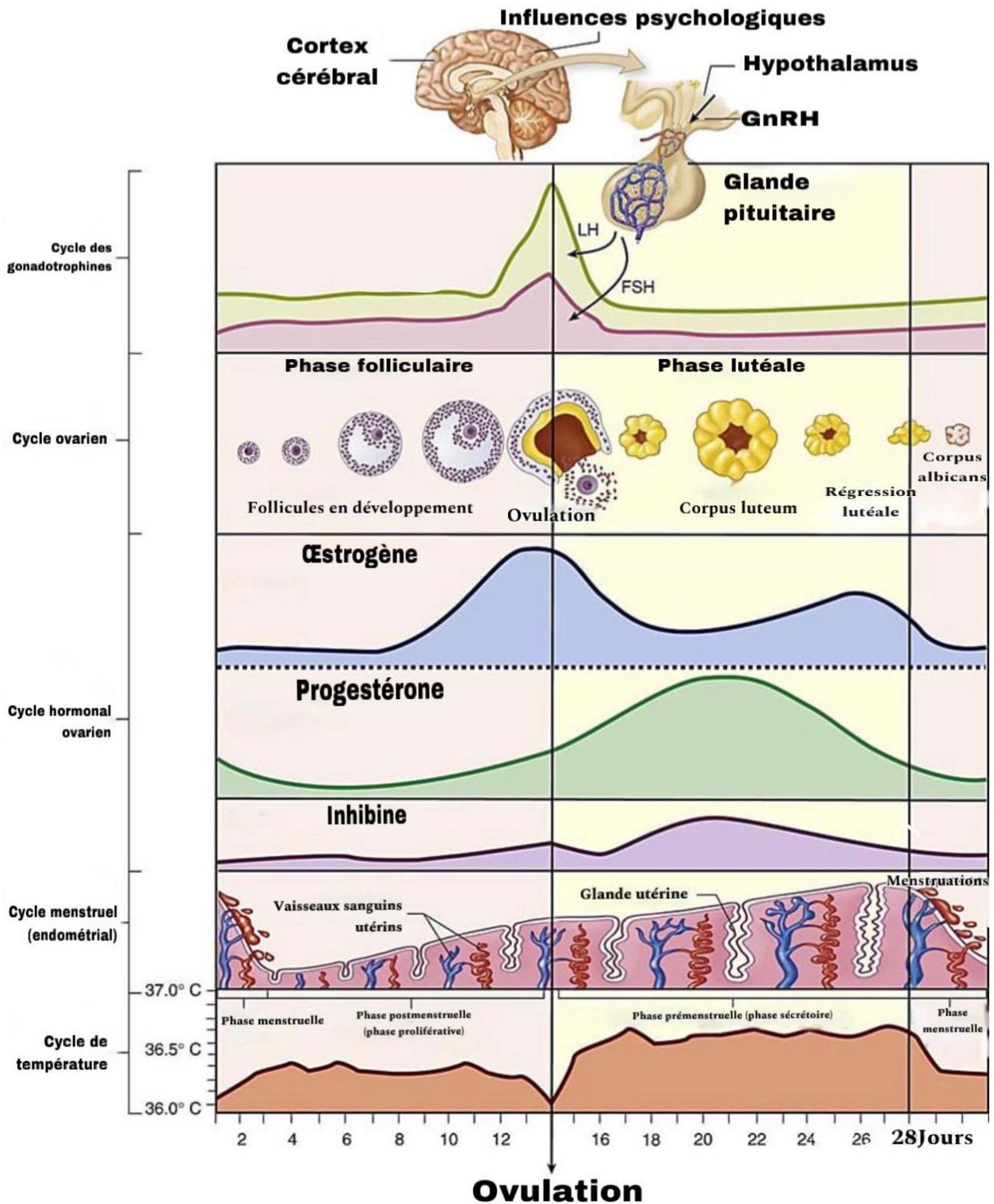


Figure 7. Schéma du cycle menstruel et cycles hormonaux (Ramé & Théron, 2015).

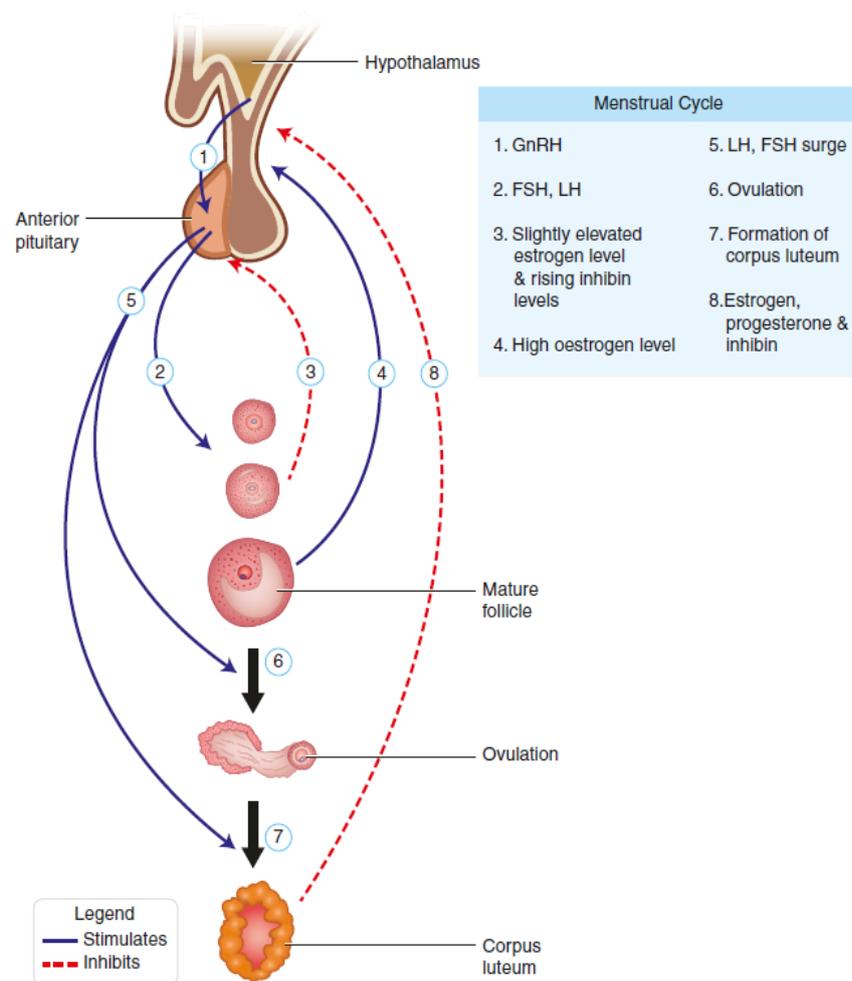


Figure 8. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Vogazianou, 2019)

La gonadolibérine (GnRH), sécrétée par l'hypothalamus de manière pulsatile en réponse à l'activité neuronale dans la région limbique du cerveau, régule la libération des gonadotrophines, en particulier l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure (Itriyeva, 2022; Vogazianou, 2019). Ces hormones agissent directement sur les cellules ovariennes, notamment les cellules de la thèque interne et de la granulosa, stimulant ainsi la production d'androgènes et d'œstrogènes ovariens, principalement, l'estradiol 17- β (E2) et l'estrone (E1). La FSH est également responsable de la croissance des follicules ovariens et de leur développement (Dix-Peek, 2011; Vogazianou, 2019). Lorsque les niveaux d'œstrogènes et de progestérone dans le sang augmentent, ces hormones exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, diminuant la sécrétion de GnRH, ce qui réduit la production de FSH et de LH par l'hypophyse (Vogazianou, 2019).

La FSH induit également la sécrétion d'inhibines, des glycoprotéines qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH hypophysaire, modulant ainsi l'activité folliculaire. L'inhibine B, prédominante en phase folliculaire, et l'inhibine A, plus élevée en phase lutéale, présentent des profils de sécrétion distincts. Ce système de régulation complexe, influencé par des facteurs tels que l'IGF-1 et la GnRH (Vogazianou, 2019).

La LH induit les cellules de la thèque à synthétiser des androgènes, alors que la FSH en se liant à ses récepteurs spécifiques sur les cellules de la granulosa (Vogazianou, 2019) incite ensuite ces cellules à aromatiser les androgènes en œstrogènes (Itriyeva, 2022). Seules les cellules de la granulosa entourant le follicule expriment l'aromatase et produisent de l'œstradiol.

I.2 Système reproducteur féminin en présence d'endométriose

L'endométriose se définit par la présence de glandes endométriales ectopiques fonctionnelles et de stroma en dehors de la cavité utérine, formant des lésions principalement localisées sur les organes pelviens et le péritoine. Cependant, ces lésions peuvent également se développer dans d'autres parties du corps, comme les reins, la vessie ou les poumons et autres (Sourial *et al.*, 2014; Borghese *et al.*, 2017; Nenicu *et al.*, 2021).

Maladie multifactorielle, œstrogéno-dépendante et chronique (Leconte, 2012), l'endométriose est souvent associée à des douleurs pelviennes chroniques (cycliques ou acycliques), des dysménorrhées, des dyspareunies. Certaines femmes sont asymptomatiques, tandis que d'autres éprouvent des douleurs pelviennes épisodiques ou constantes dans plusieurs régions du corps. Des troubles intestinaux et vésicaux peuvent également survenir de manière cyclique ou pendant la période périmenstruelle. De plus, les femmes atteintes d'endométriose rapportent fréquemment de la fatigue et de la dépression, ainsi que, plus rarement, des douleurs neuropathiques. L'infertilité est également deux fois plus fréquente chez elles que chez les femmes non atteintes (Horne & Missmer, 2022).

I.2.1 Perspective anatomique

I.2.1.1 Endométriose péritonéale superficielle

L'endométriose superficielle, affecte uniquement le péritoine, la membrane recouvrant la cavité abdominale. Elle peut toucher cette membrane de manière localisée ou s'étendre à l'ensemble de l'abdomen et du bassin (Borghese *et al.*, 2018).

I.2.1.2 Endométriose profonde

L'endométriose pelvienne profonde se réfère à des lésions abdominales qui s'étendent sur ou sous la surface du péritoine, souvent nodulaires et fibreuses (Maillard *et al.*, 2023), capables d'envahir les structures voisines incluent les ovaires, le vagin, les ligaments utérosacrés, l'intestin, le rectum, le côlon, la vessie et les uretères. Même des organes plus éloignés de l'utérus peuvent être affectés, une condition appelée endométriose extra-pelvienne, qui peut toucher la paroi abdominale, le diaphragme et le thorax (Borghese *et al.*, 2018).

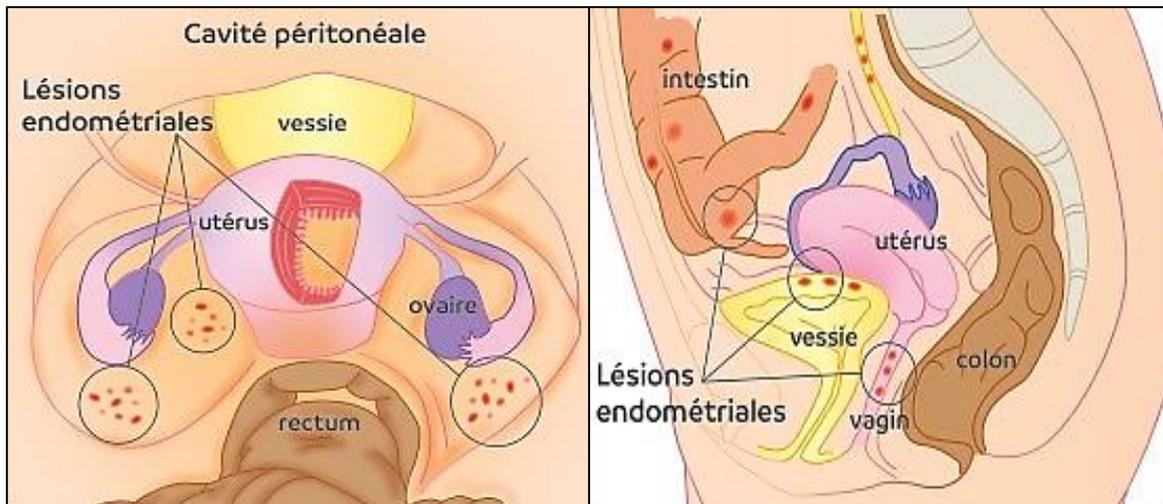


Figure 9. Schémas de coupes de la cavité péritonéale montrant la localisation des lésions endométriosiques : à gauche pour l'endométriose superficielle ; à droite pour l'endométriose profonde (<https://endometriose.fr/definition/>)

I.2.1.3 Endométriome

L'endométriome ovarien est défini comme un kyste ovarien sur un ou les deux ovaires, recouvert d'un épithélium endométrial (Imperiale *et al.*, 2023), et remplis d'un liquide épais et brunâtre ressemblant à du chocolat fondu, formé par l'accumulation de sang menstruel produit par l'endomètre ectopique dans l'ovaire (Maillard *et al.*, 2023). Ces kystes peuvent varier en taille, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres (Borghese *et al.*, 2018).

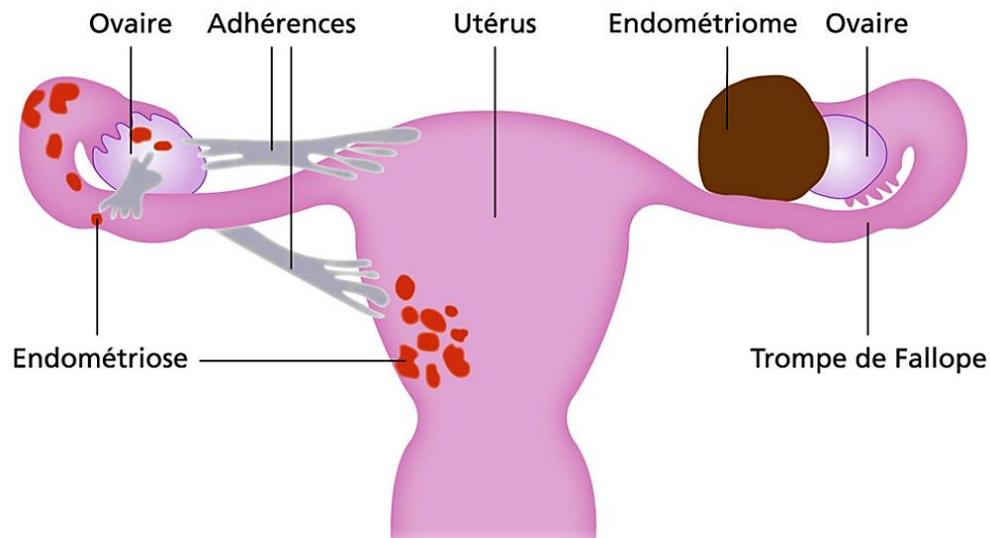


Figure 11. Schéma d'un appareil génital féminin atteint d'endométriose avec endométriome (<https://www.cpma.ch/fr-fr/Bilan-de-fertilit%C3%A9/Investigations-chez-la-femme/Laparoscopie>)



Figure 10. Échographie transabdominale du bassin droit montrant un endométriome cible dans l'annexe droite avec des signes d'une couche de liquide-liquide (flèche blanche) (Wei *et al.*, 2022)

I.2.1.4 Adénomyose

L'adénomyose, également connue sous le nom d'endométriose interne, se caractérise par la présence ectopique de tissus endométriaux, comprenant des glandes et des chorions, profondément incrustés dans le myomètre (paroi musculaire) de l'utérus (Kdous *et al.*, 2015).

I.2.2 Perspective histologique

Sur le plan histologique, les foyers d'endométriose sont principalement constitués de trois éléments : l'épithélium glandulaire endométrial, un stroma spécifique à l'endomètre appelée chorion cytogène (Leconte, 2012), et un stroma fibrosé qui forme des lésions dans les zones d'inflammation chronique associées à l'endométriose. La présence de fibrose est accompagnée d'une infiltration de nombreuses cellules du système immunitaire et inflammatoire telles que les macrophages, les mastocyte les granulocytes éosinophiles et basophiles, ainsi que d'une prolifération des fibroblastes, de la métaplasie des muscles lisses, de l'angiogenèse et de l'innervation (Leconte, 2012; Honda & Katabuchi, 2014).

Les cellules glandulaires et stromales ectopiques dans l'endométriose expriment également des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone, tout comme dans l'endomètre normal. En réponse à l'activation de ces récepteurs par les hormones stéroïdes sexuelles, les cellules stromales montrent une réaction similaire à la décidualisation observée chez les femmes enceintes (Honda & Katabuchi, 2014).

Ainsi, les lésions endométriosiques présentent une hétérogénéité histologique qui varie d'un individu à l'autre et en fonction de la localisation des lésions chez un même individu (Leconte, 2012). En incluant la capacité de métaplasie que les cellules de l'épithélium glandulaire des lésions endométriosiques peuvent subir, pour avoir une morphologie similaire à celle des cellules épithéliales des tissus dérivés des conduits müllériens, ces transformations sont souvent induites par l'inflammation et d'autres facteurs, permettant ainsi aux cellules épithéliales de s'adapter efficacement à leur environnement (Honda & Katabuchi, 2014).

I.2.2.1 Endométriose profonde

L'endométriose profonde est histologiquement définie par la présence de structures glandulaires et/ou de stroma endométrial, les lésions de cette endométriose se développent principalement dans des zones pauvres en graisse mais riches en fibres musculaires. Elles associent de manière variable des lésions endométriales spécifiques, de la fibrose et des hypertrophies de muscles lisses appelées "nodules adénomyomateux". De plus, une augmentation de la densité des fibres nerveuses dans ces lésions pourrait expliquer la symptomatologie douloureuse associée (Leconte, 2012).

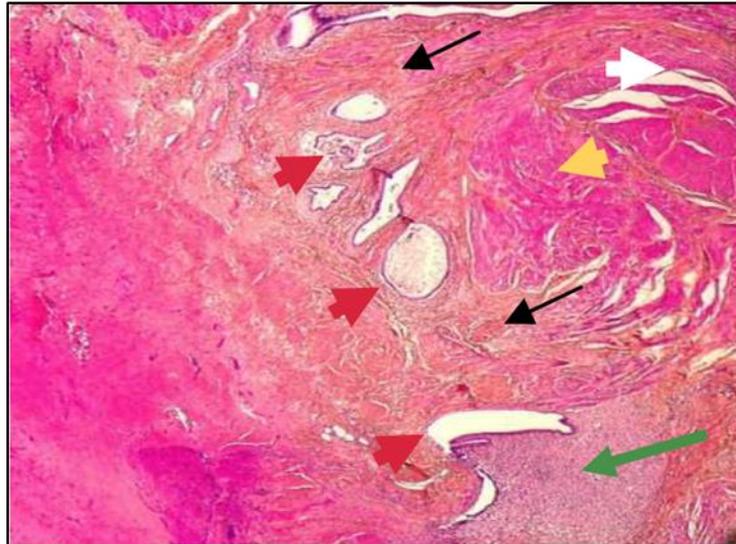


Figure 12. Lésion d'endométriose rectale observée à fort grossissement (Leconte, 2012)

Des glandes endométriales (têtes de flèches rouges) sont entourées de chorion cytotrophoblastique (flèche verte) et de fibrose (flèches noires) au sein de la musculature rectale (tête de flèche jaune).

I.2.2.2 Endométriome

Se caractérise à l'échelle histopathologique par la présence des glandes tubulaires tapissées d'un épithélium cilié de type Müllerien qui peut présenter des variations morphologiques, allant d'un aspect atrophique à un aspect cyclique, reflétant les changements hormonaux ; un stroma composé de cellules fusiformes semblables aux cellules d'endomètre normal), riche en vaisseaux sanguins et peut subir des modifications telles que la métaplasie musculaire lisse, la fibrose ou la transformation déciduale (Han *et al.*, 2023). Ces structures peuvent subir les mêmes modifications menstruelles que la muqueuse utérine normale en réponse aux hormones ovariennes (Batt, 2011; Han *et al.*, 2023).

Dans certains cas rares, l'endométriome peut se présenter sous formes de nodules pseudo-xanthomateux nécrotiques qui s'agit d'une nécrose centrale entourée d'histiocytes et d'une zone fibreuse externe, et / ou d'anneaux acellulaires éosinophiles observés dans le tissu nécrotique notamment appelés « Anneaux de Liesegang » (Han *et al.*, 2023).

La présence de sang ancien et de macrophages chargés d'hémosidérine (figure 13), est un signe fréquent d'hémorragie chronique dans ces lésions endométriosiques, ce qui induit à la formation de kyste endométriosique « kyste chocolaté » (Han *et al.*, 2023).

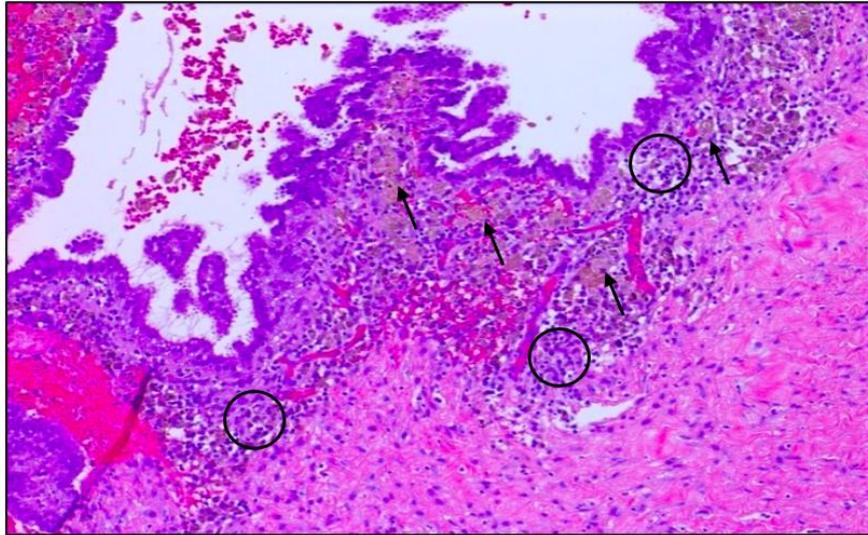


Figure 13. Coupe histologique d'un kyste endométriosique colorée à l'hématoxyline-éosine, observée à fort grossissement (Han *et al.*, 2023)

Ce kyste présente un stroma endométrial (cercles) périglandulaire avec d'abondants macrophages chargés d'hémosidérine (flèches) et un riche réseau capillaire dilaté.

I.2.2.3 Adénomyose

L'adénomyose se définit par l'infiltration de tissu endométrial (Glandes et stroma) dans le myomètre utérin (Figure 14) (Konar, 2016), avec une profondeur de pénétration variable considérablement ; elle est marquée par une jonction endomyométriale (jonction entre l'endomètre et le myomètre) souvent irrégulière, située à 1 à 2,5 mm sous la couche basale de l'endomètre, et plus profondément, atteignant plus de 25% de l'épaisseur totale du myomètre dans certains cas (Figure 15). Ce tissu ectopique se présente sous forme d'îlots dispersés, entourés par des masses rondes de muscle lisse proliféré, caractérisé par une activité réduite de tissu glandulaire (généralement inactif) et ressemble à l'endomètre de type basal ou prolifératif, mais environ un quart de ce tissu glandulaire est fonctionnel (Onur, 2016). Il infiltre et s'étend dans les parois des vaisseaux sanguins utérins (Meenakshi & McCluggage, 2010).



Figure 15. Coupe histologique d'un myomètre infiltré par du stroma et des glandes endométriales, observée à fort grossissement (<https://webpath.med.utah.edu/FEMHTML/FEM025.html>)



Figure 14. Coupe histologique du corps de l'utérus montrant la jonction endomyométriale et la profondeur de pénétration des glandes endométriales au niveau du myomètre, observée à faible grossissement (<https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusadenomyosis.html>)

Lorsque le tissu de l'endomètre pénètre dans le muscle de l'utérus (myomètre), il peut développer les mêmes problèmes que l'endomètre normal, comme des tumeurs bénignes (hyperplasie), des lésions précancéreuses (hyperplasie atypique) ou même des cancers. Le cas d'adénomyose stromale, également appelée adénomyose incomplète ou adénomyose à glandes rares, est une forme rare de la maladie caractérisée par l'absence de glandes endométriales dans les foyers d'adénomyose (Onur, 2016).

I.2.3 Perspective physiologique

De nombreuses études portant sur l'interaction entre les hormones et leurs récepteurs dans le contexte de l'endométriose ont abouti à des résultats contradictoires (Parente Barbosa *et al.*, 2011), soulignant la complexité de cette maladie. Néanmoins, il est largement admis qu'elle est régie par des mécanismes hormonaux et inflammatoires (Mori *et al.*, 2019; Vannuccini *et al.*, 2022).

I.2.3.1 Œstrogènes

Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'endométriose. En règle générale, l'endométriose se caractérise par une dépendance à l'œstrogène et une résistance à la progestérone, favorisant la croissance et le maintien du tissu endométrial en dehors de l'utérus (Mori *et al.*, 2019; Vannuccini *et al.*, 2022).

Les œstrogènes exercent leurs actions dans différents tissus en se liant à des récepteurs spécifiques (ER) présents dans les cellules de ces tissus, notamment ER α et ER β . Bien que codés par des gènes distincts, ces récepteurs sont tous deux exprimés dans les tissus endométriosiques. Alors que l'ER α prédomine dans l'endomètre normal, et reconnu pour son affinité élevée pour les œstrogènes, le ER β est plus abondant dans les ovaires, est également présent dans les lésions endométriosiques. Cette expression accrue d'ER β pourrait influencer la physiopathologie de l'endométriose en favorisant la prolifération des cellules endométriosiques et leur résistance à l'apoptose (Parente Barbosa *et al.*, 2011; Vannuccini *et al.*, 2022).

Les différences d'expression des récepteurs œstrogéniques entre l'endomètre normal et les lésions endométriosiques suggèrent des mécanismes d'action hormonaux distincts (Parente Barbosa *et al.*, 2011; Vannuccini *et al.*, 2022). En effet, ER α est majoritaire dans l'endomètre normal, tandis que l'ER β prédomine dans les tissus endométriosiques, ce qui pourrait expliquer les réponses divergentes aux œstrogènes dans ces tissus (Matsuzaki *et al.*, 2001).

Les tissus touchés par l'endométriose ont la particularité de conserver leur capacité à réagir aux œstrogènes même en dehors des périodes de règles. De plus, les femmes souffrant d'endométriose ou d'adénomyose présentent des taux d'œstrogènes plus élevés dans leur sang menstruel, suggérant une production locale de ces hormones au niveau des lésions, renforçant ainsi leur croissance (Parente Barbosa *et al.*, 2011; Vannuccini *et al.*, 2022).

I.2.3.2 Progestérone

La progestérone dans l'endométriose a un rôle paradoxal : alors qu'elle est généralement considérée comme un inhibiteur de la prolifération cellulaire, elle semble favoriser la croissance cellulaire et la vascularisation de l'endomètre dans cette maladie. Le gène qui contrôle la façon dont les cellules réagissent à la progestérone (PR) se trouve sur le chromosome 11. Ce gène produit deux versions différentes de la protéine PR qui ont des effets opposés sur métabolisme des hormones stéroïdiennes : l'isoforme A, capable d'inhiber l'activation des récepteurs des œstrogènes, et l'isoforme B, capable de les activer. Les deux versions ont été retrouvées surexprimées dans les lésions d'endométriose infiltrante profonde (Parente Barbosa *et al.*, 2011).

I.2.3.3 Hormone lutéinisante (LH)

L'association entre les niveaux de LH et l'endométriose a été suggérée depuis longtemps. Les femmes infertiles atteintes d'endométriose présentent des taux élevés de LH dans leur liquide péritonéal (Parente Barbosa *et al.*, 2011).

L'endométriose induit un déséquilibre hormonal affecte directement les follicules ovariens. Cette altération se manifeste par une diminution de la sensibilité à la LH, une dégradation de la qualité des ovules et une perturbation de l'ovulation (Parente Barbosa *et al.*, 2011).

I.2.3.4 *Steroidogenic acute regulatory protein* (StAR)

La StAR est une protéine cruciale dans la production des hormones stéroïdes, joue un rôle clé dans le transport du cholestérol, permettant son accès à l'intérieur des mitochondries où il sera ensuite transformé en différentes hormones stéroïdes (Stocco, 1999; Devoto *et al.*, 2002). Elle est codée par le gène StAR et exprimée dans les glandes surrénales et les gonades. L'expression de son gène est étroitement régulée, notamment par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), dont la production est stimulée par la (LH) (Devoto *et al.*, 2002). Des études

montrent que la StAR est fortement exprimée dans l'endométriose péritonéale et les cellules stromales endométriosiques par rapport à l'endomètre normal. Le traitement avec la prostaglandine E2 (PGE2) augmente l'expression de StAR dans les cellules stromales endométriosiques humaines. L'expression aberrante de StAR dans les cellules stromales endométriosiques joue un rôle crucial dans le développement de l'endométriose (Mori *et al.*, 2019).

I.2.3.5 Aromatase

L'aromatase est l'enzyme qui convertit la testostérone et l'androstènedione en œstradiol (E2) et en œstrone (E1). Elle est exprimée dans plusieurs tissus, tels que le myomètre utérin, les neurones, les cellules stromales adipeuses, les cellules musculaires lisses vasculaire, et fortement au niveau des cellules de la granulosa des follicules de de Graaf, le tissu adipeux et les cytotrophoblastes placentaire. Dans les organes périphériques, le taux de production des œstrogènes est déterminé par les niveaux d'expression de l'aromatase, à condition qu'il y ait un apport d'androgènes circulants (Ishikawa & Shozu, 2014; Mori *et al.*, 2019).

Les lésions endométriosiques sont caractérisées par une forte expression d'aromatase par rapport à l'endomètre eutopique. L'aromatase a été détectée dans les implants endométriosiques mais pas dans l'endomètre normal chez les femmes exemptes de maladie. La production locale d'œstrogènes par une aromatase élevée a lieu dans l'endométriose et l'adénomyose, mais pas dans l'endomètre normal. L'aromatase joue un rôle crucial dans la production locale d'œstrogènes dans l'endométriose ovarienne, avec des sources autocrines et paracrines d'œstrogènes (Parente Barbosa *et al.*, 2011; Mori *et al.*, 2019).

I.2.3.6 Synthèse et métabolisme des Œstrogènes *in Situ*

La synthèse et le métabolisme des œstrogènes *in situ* sont importants pour le développement et la progression des maladies dépendantes des œstrogènes. Les œstrogènes synthétisés *in situ* dans ces organes périphériques peuvent se lier aux ER de leurs propres cellules ou de celles voisines, stimulant ainsi la prolifération et jouant un rôle dans la pathogenèse des maladies. Les actions biologiques de ces œstrogènes *in situ* sont plus puissantes que celles des œstrogènes endocriniens comparables, probablement parce qu'ils agissent directement sur les cellules voisines sans être dilués dans le volume circulant ni liés à des protéines interférant avec l'action hormonale (Ishikawa & Shozu, 2014).

I.3 Epidémiologie

L'endométriose est une affection relativement commune, touchant environ 8 à 10 % des femmes en âge de procréer. Sa prévalence varie de 0,5 % à 5 % dans les populations fertiles et de 25 % à 40 % chez les femmes infertiles (Leconte, 2012), ce qui concerne plus de 190 millions de femmes dans le monde (Maillard *et al.*, 2023). Son diagnostic est plus fréquemment établi chez les femmes asiatiques et celles des catégories socioprofessionnelles élevées, probablement en raison d'un meilleur accès aux soins (Leconte, 2012).

L'endométriose se manifeste principalement entre la ménarche et la ménopause, avec un pic d'incidence entre 25 et 45 ans (Smolarz *et al.*, 2021). Chez les patientes adolescentes, la prévalence varie entre 49 % chez celles qui ont des douleurs pelviennes chroniques et jusqu'à 75 % chez celles qui ne sont pas soulagées par un traitement médical (Maillard *et al.*, 2023). Environ 30 à 50 % des femmes atteintes d'endométriose souffrent également d'infertilité (Smolarz *et al.*, 2021).

Lors d'un entretien avec le Dr. Farid Benaïbouche, gynécologue et président du Conseil scientifique de l'association Endo Algérie, plusieurs données clés sur l'épidémiologie de l'endométriose en Algérie ont été partagées, mettant en lumière l'impact de cette maladie sur la santé publique (Sofia, 2024).

Bien qu'il n'existe pas de statistiques spécifiques à l'Algérie, il est estimé que l'endométriose touche environ 10% des femmes en âge de procréer, soit près de 2 millions d'Algériennes. Cette maladie chronique altère la qualité de vie des patientes. Dans certains pays, les coûts liés à sa prise en charge atteignent jusqu'à 10 millions d'euros par an, et les femmes touchées perdent en moyenne 11 heures de travail chaque semaine, montrant ainsi l'impact socio-économique de la maladie (Sofia, 2024).

La prise en charge de l'endométriose est délicate, notamment en raison du taux élevé de récurrence. Même après une intervention chirurgicale réalisée par des spécialistes, le taux de récurrence atteint 53%, et 18% des patientes font face à des complications post-opératoires. De plus, les symptômes de la maladie, souvent vagues et non spécifiques, rendent le diagnostic difficile. En moyenne, il faut environ 7 ans pour établir un diagnostic, car les douleurs peuvent être confondues avec des affections digestives, urinaires ou appendiculaires. Par ailleurs, 10,7% des femmes atteintes ne ressentent pas de douleur, ce qui retarde encore plus l'identification de la maladie (Sofia, 2024).

Malgré ces difficultés, environ 60% des femmes touchées par l'endométriose parviennent à concevoir naturellement. Toutefois, la combinaison des symptômes de douleur et d'infertilité rend souvent la prise en charge complexe (Sofia, 2024).

I.4 Endométriose et infertilité

L'endométriose peut diminuer la fertilité par divers mécanismes complexes.

I.4.1 Modifications anatomiques liées à l'endométriose

Les modifications anatomiques dues à l'endométriose varient selon la localisation et le stade de la maladie. Les lésions sévères affectent principalement la fonction tubaire, tandis que les lésions superficielles influencent divers aspects de la reproduction, de la folliculogénèse à l'implantation, en passant par la qualité embryonnaire (Collinet *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2011) :

I.4.1.1 Lésions endométriosiques sévères

Les lésions endométriosiques sévères (stades III et IV selon la classification AFS) sont souvent à l'origine de l'infertilité tubaire, en raison de (Collinet *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2011) :

- Séquelles inflammatoires tubaires : Ces séquelles peuvent endommager les trompes utérines, altérant leur fonction normale et leur perméabilité, ce qui affecte la capture de l'ovocyte, le transport ovocytaire, et la fécondation.
- Adhérences péritubaires ou périovariennes : Les adhérences, qui peuvent être des lésions endométriosiques ou résulter de l'inflammation, restreignent le mouvement des trompes et des ovaires, perturbant ainsi le transport des spermatozoïdes et des ovocytes (Gayet *et al.*, 2011).
- Endométriomes : Ces kystes ovariens peuvent altérer l'ovulation et la qualité des ovocytes, contribuant ainsi à l'infertilité tubaire (Collinet *et al.*, 2006).

I.4.1.2 Lésions d'endométriose superficielles

Les mécanismes par lesquels les lésions superficielles influencent la fertilité sont plus complexes et peuvent intervenir à différents stades du processus reproductif. En effet, l'endométriose peut perturber la formation et le développement des follicules ovariens ainsi que l'ovulation en raison de l'inflammation et des déséquilibres hormonaux. L'inflammation et les modifications anatomiques liées à ce syndrome peuvent également altérer l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovocyte, réduisant ainsi les chances de fécondation et même en cas de fécondation, les conditions inflammatoires et la présence des implants endométriosiques

peuvent affecter la qualité des embryons et compliquer leur implantation (Collinet *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2011).

I.4.2 Modifications cytologiques et biochimiques du liquide péritonéal

I.4.2.1 Composition du liquide péritonéal

Le liquide péritonéal, essentiel dans la physiopathologie de l'endométriose, est principalement constitué de transsudat plasmatique, d'exsudat ovarien, de fluide tubaire, et de sécrétions de macrophages. L'exsudat ovarien, provenant des follicules dominants et du corps jaune, constitue la majeure partie du liquide péritonéal. Des études ont révélé des variations quantitatives et qualitatives de nombreuses substances dans le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose. Certaines de ces substances sont directement impliquées dans la réponse inflammatoire, mais leur rôle causal dans la genèse des lésions reste hypothétique (Gayet *et al.*, 2011).

I.4.2.2 Inflammation et cytokines dans le liquide péritonéal

Un grand nombre de marqueurs de l'inflammation, tels que les cytokines, les facteurs de croissance et les facteurs angiogéniques, sont présents en quantité plus importante dans le liquide péritonéal et peuvent maintenir l'endométriose. Ces facteurs proviennent des lésions elles-mêmes ou des cellules immunitaires comme les macrophages (Gayet *et al.*, 2011).

I.4.2.3 Impact sur la fertilité

Les altérations du liquide péritonéal, notamment l'élévation des cytokines inflammatoires, des macrophages et des prostaglandines, ont des effets néfastes sur l'ovocyte, les spermatozoïdes, l'embryon et le fonctionnement tubaire. Le *Tumor Necrosis Factor*-alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 diminuent la liaison spermatozoïde-zone pellucide, contribuant à l'infertilité observée chez les femmes atteintes d'endométriose (Collinet *et al.*, 2006).

I.4.3 Altérations de la réponse immunitaire locale

Dans l'endomètre des patientes atteintes d'endométriose, il a été observé une augmentation notable des lymphocytes ainsi que des niveaux élevés d'anticorps IgG et IgA. Cette accumulation peut compromettre la réceptivité endométriale et altérer l'implantation de l'embryon, ce qui complique le processus de fertilisation et de gestation. En parallèle, ces patientes présentent des concentrations accrues d'autoanticorps dirigés contre divers antigènes endométriaux, telle que l'anticorps anti-laminine 1. La présence d'anticorps anti-zone pellucide

a également été détectée dans certains cas, ce qui pourrait indiquer une réponse immunitaire anormale spécifique à l'endomètre. Le système immunitaire joue un rôle crucial dans l'apparition et la progression de l'endométriose en modifiant la réaction endométriale et en contribuant à des perturbations dans le processus d'implantation embryonnaire (Collinet *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2011).

I.4.4 Altérations des mécanismes d'implantation au sein de l'endomètre

Des données biologiques indiquent que les altérations de l'endomètre jouent un rôle significatif dans l'hypofertilité observée chez les patientes atteintes d'endométriose. Des études ont révélé une diminution de l'expression des intégrines α et β au sein de l'endomètre des patientes endométriosiques, ainsi qu'une réduction de l'activité d'une enzyme clé dans l'interaction entre le trophoblaste et le blastocyste, suggérant des dysfonctionnements dans le processus d'implantation (Collinet *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2011).

En outre, une élévation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-11, TNF), une diminution de la production des métalloprotéases (enzymes cruciales pour le remodelage de la matrice extracellulaire et la préparation de l'endomètre pour l'implantation), ainsi qu'une résistance accrue à l'activité des cellules NK (cellules immunitaires qui régulent la croissance endométriale et maintiennent un environnement équilibré pour l'implantation) ont été observées chez ces patientes. Chez les patientes endométriosiques, l'endomètre sécrète également de l'aromatase, entraînant une augmentation des niveaux d'œstradiol qui peut interférer avec le processus d'implantation (Gayet *et al.*, 2011).



Matériels et méthodes



II Matériels et méthodes

II.1 Objectif de stage

L'objectif de ce travail est de faire une étude comparative à l'échelle histopathologique entre un tissu endométrial eutopique et un tissu endométriosique.

II.2 Lieu de stage

Cette étude a été réalisée au sein de l'établissement public hospitalier- Docteur Fares Yahia- Koléa, Tipaza (figure 16). Elle s'est déroulée dans le service d'anatomie et de cytologie pathologique durant la période entre mars et avril 2024.



Figure 16. Hopital Dr Fares Yahia

II.3 Protocole

II.3.1 Recherche dans les archives et collecte des échantillons à analyser

Nous avons effectué une recherche dans les archives du service d'anatomopathologie (figure 17), en consultant les comptes rendus des années 2022, 2023 et 2024, pour sélectionner des cas d'endométriose afin de comparer les tissus endométriaux physiopathologiques à des tissus endométriaux physiologiques sains. Au total, nous avons identifié 30 cas, dont 28 sont d'endométriose, répartis comme suit :

- 15 cas d'adénomyose
- 8 cas d'endométriome
- 5 foyers endométriosiques
- 2 cas de muqueuses endométriales normale

Les échantillons comprenaient des pièces opératoires et des biopsies. Nous avons ensuite récupéré les lames correspondantes à ces cas pour procéder à leur observation et à leur interprétation.



Figure 17. Salle des archives du service d'anatomopathologie

II.3.2 Préparation des coupes histologiques

Pendant notre stage, nous avons méthodiquement suivi et assisté à l'ensemble du processus et aux différentes étapes réalisées au sein de ce laboratoire pour la préparation des coupes histologiques de divers tissus.

II.3.2.1 Analyse macroscopique

Le premier processus s'agit d'une étude macroscopique des pièces opératoires ou biopsies, après leur prélèvement. Cette étape est effectuée par le médecin anatomopathologiste qui analyse les échantillons d'une manière perspective ; taille, aspect, couleur et consistance, et repère les lésions visibles à l'œil nu. Ces échantillons sont ensuite recoupés à des pièces de petites tailles d'environ 1 à 2 cm², après avoir choisi les zones des coupes histologiques. Les pièces recoupées sont ensuite déposées dans cassettes d'inclusion en plastique après les avoir identifiées.



Figure 18. Analyse macroscopique d'un prélèvement

Note : pour les biopsies avec des fragments très petits, il est nécessaire d'utiliser une mousse synthétique dans les cassettes afin de maintenir les échantillons en place pendant les prochains processus (Figure 19).

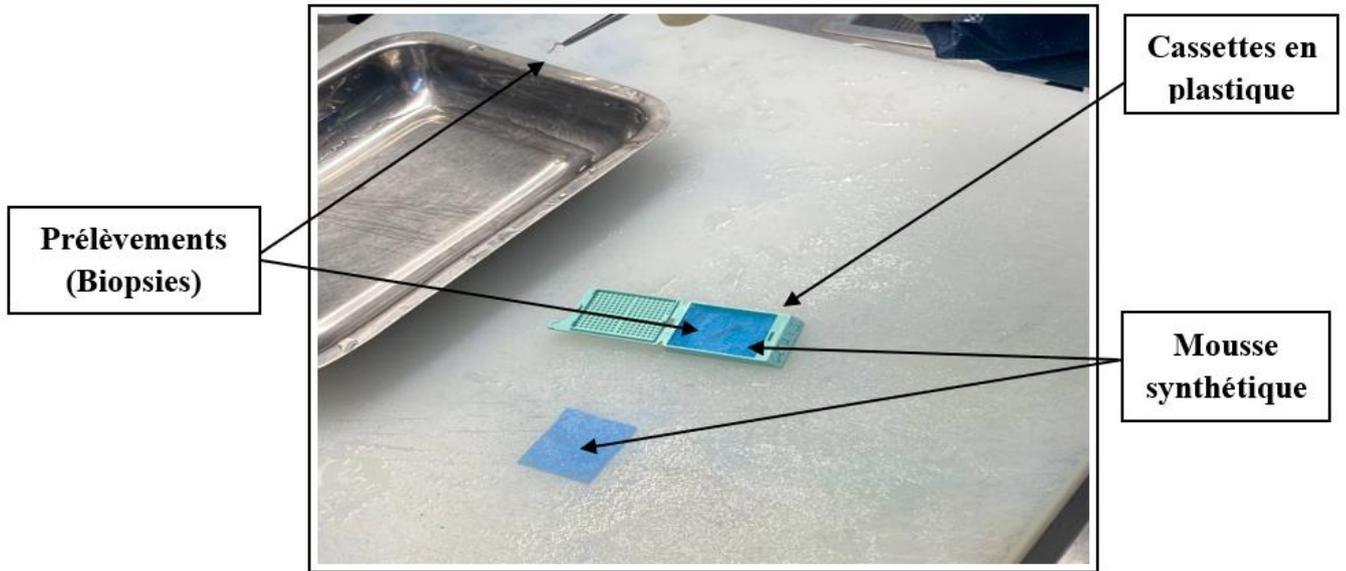


Figure 19. Cassette avec mousse synthétique

II.3.2.2 Fixation

Afin de préserver les tissus dans leur état le plus proche de l'état vivant et de faciliter leur manipulation, les cassettes contenant les échantillons sont immergées dans du formol 9% pendant 7 heures (figure 20).

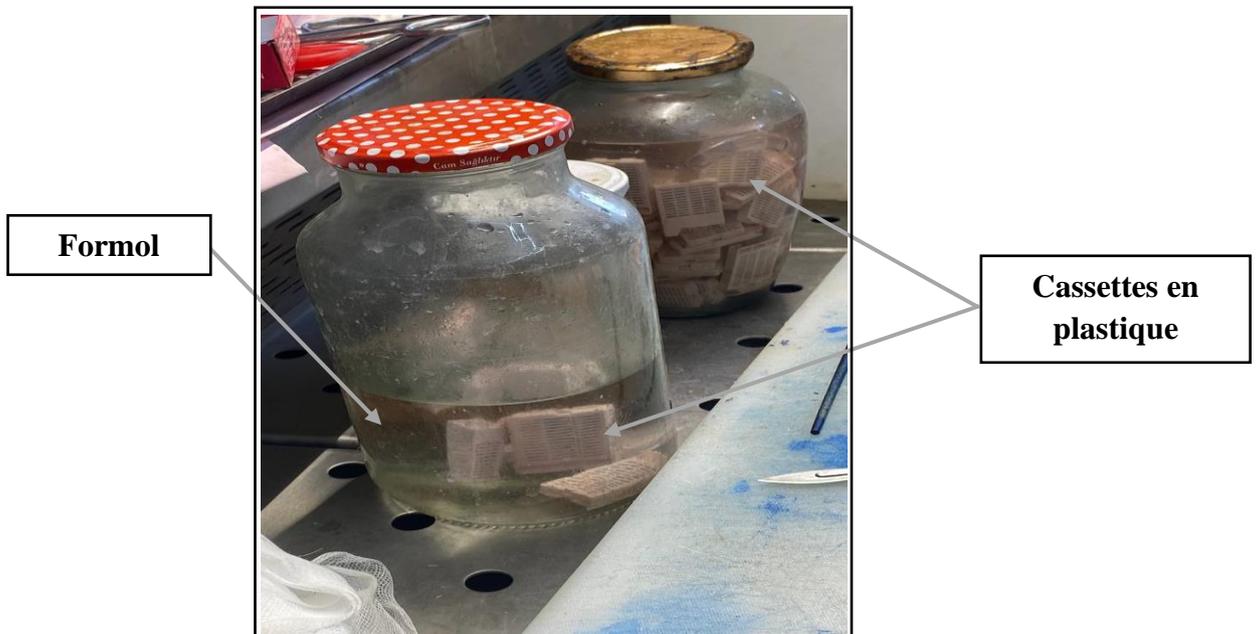


Figure 20. Étape de fixation

II.3.2.3 Circulation

Les cassettes contenant les tissus fixés sont introduites dans un automate « *Leica TP1020*, Série TP, Leica Biosystems, Allemagne » (Figure 21) où elles subissent un traitement de 24 heures. Ce processus comprend plusieurs étapes successives visant à déshydrater et imprégner les tissus dans de la paraffine, selon le mode opératoire suivant :

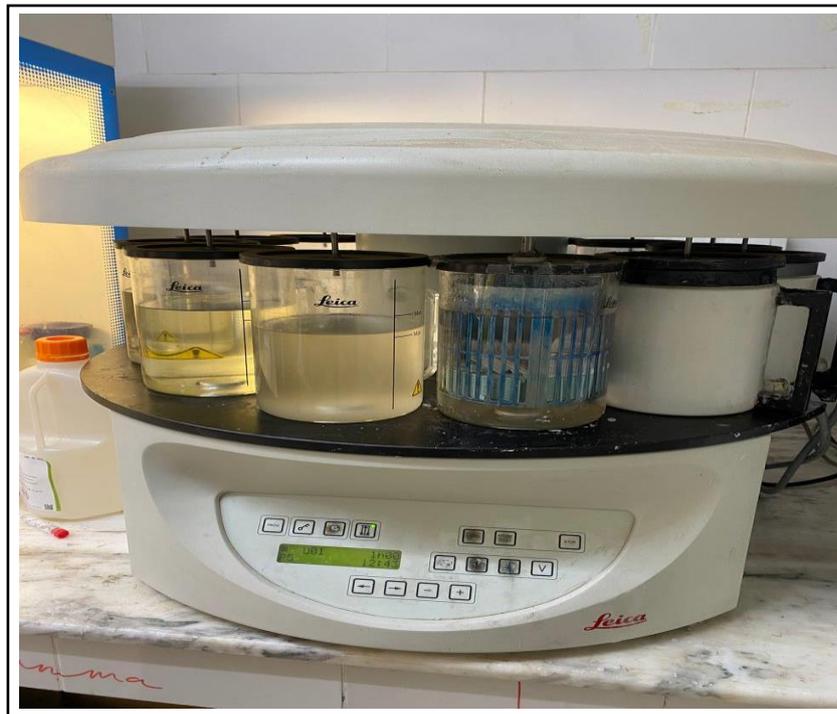


Figure 21. Automate de circulation (Leica TP1020, Leica Biosystems, Allemagne)

- **Immersion dans le formol** : Les tissus sont immergés dans du formol pendant une heure afin de fixer définitivement les protéines et les acides nucléiques.
- **Déshydratation** : Les tissus subissent une déshydratation progressive en passant par des bains successifs d'alcool à concentrations croissantes :
 - Bain d'alcool à 70% pendant 2 heures
 - Bain d'alcool à 80% pendant 2 heures
 - Bain d'alcool à 95% pendant 2 heures
 - Deux bains d'alcool à 100% pendant 2 heures pour chaque bain
- **Eclaircissement** : Afin d'éliminer complètement l'alcool, les tissus sont clarifiés dans trois bains de xylène, chacun d'une durée de 2 heures.
- **Imprégnation** : Les tissus sont imprégnés de paraffine en passant par deux bains de paraffine liquide, chacun d'une durée de 2 heures.

Après chaque étape, une cuve vide est utilisée pour laisser le panier contenant les cassettes d'inclusion se vidanger pendant 5 à 10 minutes.

II.3.2.4 Enrobage (inclusion)

Cette étape consiste à inclure l'échantillon dans un bloc de paraffine. Pour cela, chaque échantillon, préalablement placé dans une cassette, est transféré dans un moule métallique individuel (Figure 22). Le moule est ensuite rempli de paraffine liquide et placé dans un appareil de refroidissement à -16°C (Figure 23). La paraffine se solidifie rapidement, formant un bloc rigide autour de l'échantillon (Figure 23). Ce bloc est ensuite démoulé.



Figure 22. Appareil d'enrobage (Leedo ES300, Bio Hisure, Chine)

II.3.2.5 Congélation

Les blocs de paraffine obtenus sont placés au congélateur pour une période d'une nuit, pouvant aller jusqu'à 24 heures, pour une bonne solidification de paraffine.

II.3.2.6 Microtomie (coupure)

Le bloc de paraffine permet de réaliser des coupes fines et régulières de l'échantillon qu'il contient. Ces blocs sont sectionnés à l'aide d'un microtome (Figure 23), permettant d'obtenir des rubans d'une épaisseur généralement comprise entre 5 et 10 micromètres, ce qui assure une bonne qualité de coloration. Les rubans sont ensuite placés dans de l'eau tiède de 40 à 41°C (Figure 24) pour faciliter leur étalement sur les lames. Enfin, les sections sont typiquement fixées sur des lames en verre.



Figure 23. Appareil de refroidissement (à gauche), bloc de paraffine (à droite)



Figure 24. Microtome (Leica RM2125 RTS, Leica Biosystems, Allemagne)

Figure 25. Bain pour eau tiède

II.3.2.7 Déparaffinage

Le déparaffinage consiste, comme son nom l'indique, à éliminer la paraffine. Les lames de verre sont placées dans une étuve pendant une heure pour liquifier et éliminer la paraffine résiduelle, ce qui permet de préparer les lames pour la coloration.

II.3.2.8 Coloration

II.3.2.8.1 Coloration hématoxyline-éosine

Une coloration standard, hématoxyline-éosine (HE), est réalisée afin de visualiser la morphologie des cellules, y compris le noyau et le cytoplasme. Cette coloration combine l'hématoxyline, un colorant basique qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement et les colore en bleu-violet, et l'éosine de Harris, un colorant acide qui colore en rose les éléments cellulaires chargés positivement. Cette procédure est réalisée par un automate de coloration (figure 26) selon le protocole suivant :



Figure 26. Automate de coloration (ASS190 Slide Stainer, Amos Scientific, Australie)

- a. **Déparaffinage et réhydratation :** Les coupes de tissus, incluses dans de la **paraffine**, sont d'abord déparaffinées en les immergeant dans du xylène pendant 20 minutes. Ensuite, les coupes sont réhydratées en les passant successivement dans des bains d'alcool à concentrations décroissantes (100%, 95%, 70%) puis dans de l'eau distillée. Cette étape permet une transition progressive du milieu organique (xylène) au milieu aqueux des colorants.

- b. **Coloration à l'hématoxyline** : Les lames sont immergées dans une solution d'hématoxyline pendant 2 minutes.
- c. **Différenciation** : Après coloration à l'hématoxyline, les lames sont d'abord rincées à l'eau distillé pendant 5 minutes pour éliminer l'excès de colorant non fixé, assurant ainsi une coloration nette et précise. Dans le but d'obtenir le contraste souhaité.
- d. **Bleuissement** : Les lames sont immergées dans une solution alcaline diluée (l'eau ammoniacquée) pendant 15 secondes pour intensifier la couleur bleue des noyaux, puis rincées à l'eau distillé pendant 5 minutes.
- e. **Coloration à l'éosine** : Les lames sont contre-colorées en les immergeant dans une solution d'éosine pendant 5 minutes, un colorant acide colore spécifiquement les structures cellulaires basiques comme le cytoplasme et les fibres de collagène en rose. Après coloration, les lames sont passées dans une eau de rinçage pendant 10 minutes.
- f. **Déshydratation** : les coupes sont après déshydratées en les immergeant dans de l'alcool à 90% pendant 30 secondes.
- g. **Clarification** : Les lames sont clarifiées en les plongeant dans du xylène, un agent de clarification, pendant 20 minutes.

II.3.2.9 Montage

Dans cette étape, les lames sont recouvertes d'un verre de protection à l'aide d'une colle dédiée à cet usage précis. L'étape d'enrobage permet de protéger les échantillons placés sur les lames de verre et de les maintenir pendant une longue période en cas de seconde observation, demandée par l'anatomopathologiste. Enfin, les lames sont mises à sécher pendant une nuit, puis examinées le lendemain.

II.3.2.10 Analyse microscopique

L'analyse anatomopathologique des lames préparées est réalisée à l'aide d'un microscope optique (*Leica DM1000*, Allemagne).



Résultats et discussion



III Résultats et discussion

III.1 Interprétation des lames

Les lames histologiques analysées dans cette étude ont été collectées à partir de pièces d'hystérectomie et de biopsies réalisées chez des patientes âgées de 31 à 69 ans.

III.1.1 Endomètre régulier

Un examen histologique d'une biopsie endométriale en phase proliférative réalisé chez une patiente en âge de procréer (31 ans) est présenté dans la figure 27.

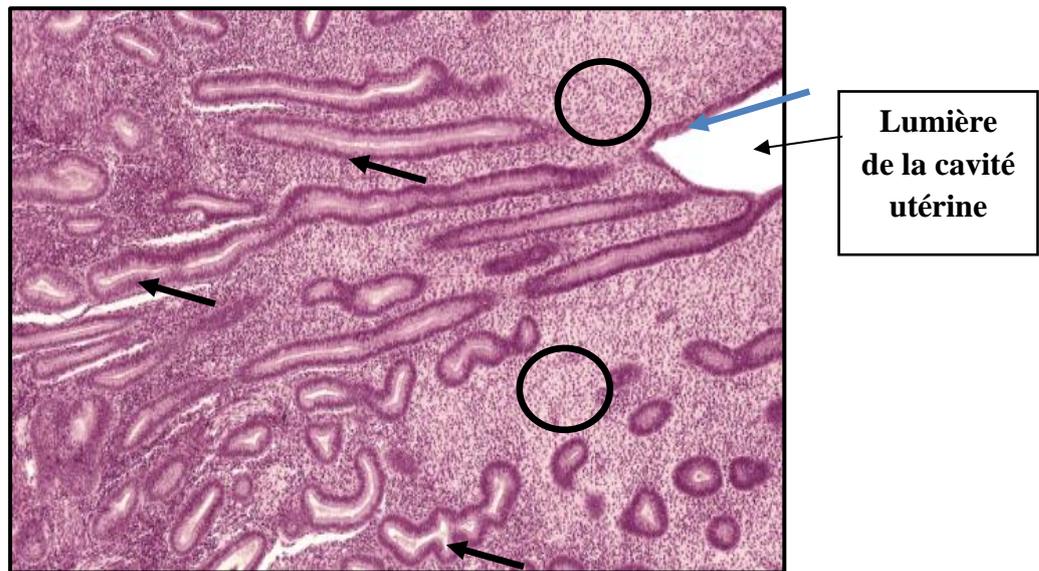


Figure 27. Coupe histologique d'une biopsie endométriale en phase proliférative. Colorée à l'hématoxyline-éosine (400X)

La coupe histologique révèle les aspects suivants : Un épithélium de surface (flèche bleue) composé de cellules cylindriques disposées en plusieurs couches (pseudo-stratifié) qui s'invaginent dans le chorion pour former des glandes tubuleuses simples. Un chorion cytogène, qui est dense et cellulaire constitué de cellules fusiformes (cercles) avec noyaux ovales et allongés. Les glandes tubuleuses, légèrement sinueuses (flèches noires). Ce qui donne un aspect global d'une muqueuse endométriale régulier.

III.1.2 Adénomyose

Des coupes histologiques du corps utérin d'une patiente de 41 ans, infertile depuis un an et présentant un utérus macroscopiquement volumineux, sont présentées dans les figures 28, 29 et 30.

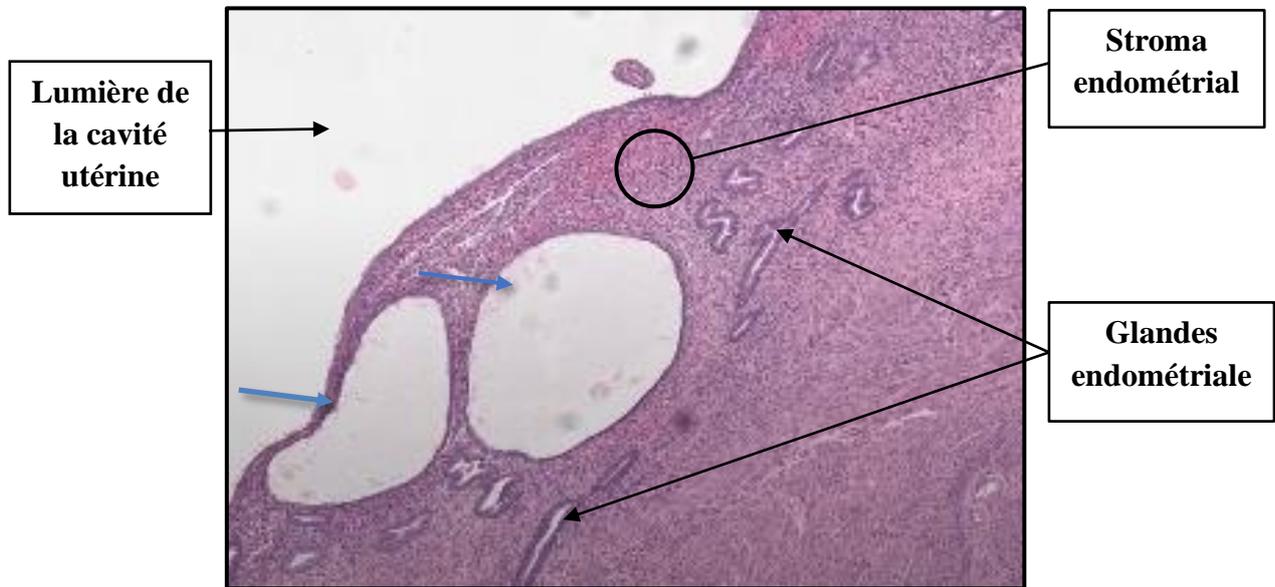


Figure 28. Observation microscopique d'un endomètre régulier avec aspect pérимénopause.

Coloration hématoxyline-éosine (400X)

Les observations indiquent un endomètre présentant un aspect pérимénopause, caractérisé par une atrophie (Figure 28) qui pourrait être due à une baisse d'activité sexuelle (infertilité). Cet endomètre atrophie se manifeste par une épaisseur diminuée, une réduction des glandes endométriales, et un stroma endométrial dense et fibreux. Le stroma prédomine, laissant de larges espaces interglandulaires, tandis que les glandes endométriales sont dilatées et forment des kystes (flèches bleues). De plus, on observe une rareté des vaisseaux sanguins. La présence de foyers d'adénomyose (Figure 29) est également notée. Ces lésions sont constituées de glandes endométriales ectopiques, entourées de leur stroma spécifique, qui pénètrent en profondeur dans le muscle utérin.

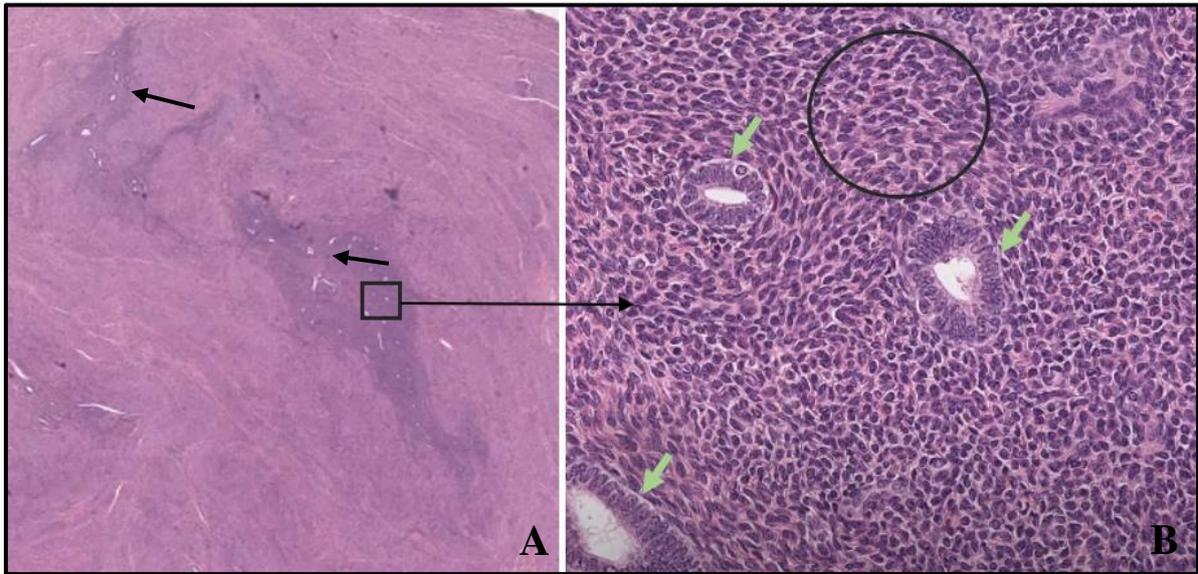


Figure 29. Observation microscopique d'un myomètre atteint d'adénomyose, à faible (A) (100 X) et à fort (B) (1000X) grossissement, coloration hématoxyline-éosine

(A) est un myomètre infiltré par des foyers d'adénomyose (flèches noires) se caractérise par une densité cellulaire élevée, comprenant des lumières glandulaires irrégulières (100X), (B) est un foyer d'adénomyose montre une hypercellularité, avec des cellules allongées et fusiformes (cercle) représentant le stroma endométrial, ainsi que des glandes endométriales (flèches vertes) constituées de cellules cylindriques, légèrement pseudostratifiées (1000X).

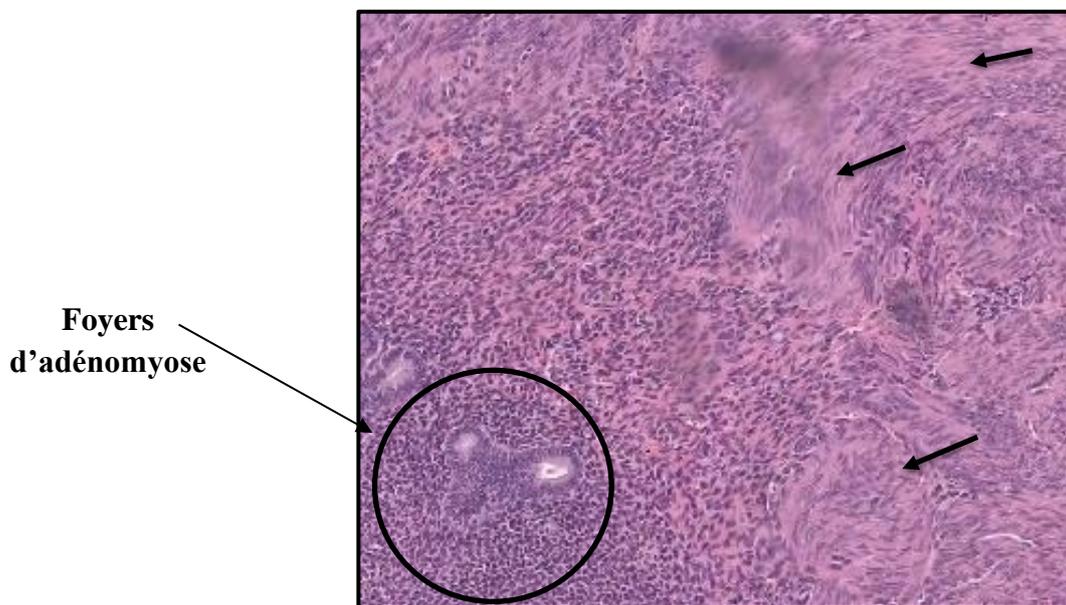


Figure 30. Observation microscopique des fibres musculaires lisses hyperplasiques du myomètre adjacentes à un foyer d'adénomyose, coloration à l'hématoxyline-éosine (400X)
Hyperplasie des muscles lisses du myomètre, les fibres musculaires lisses (flèches) entourant les foyers d'adénomyose sont épaissies et disposées en faisceaux denses.

Le diagnostic d'adénomyose est confirmé par l'ensemble des caractéristiques histologiques observées : endomètre atrophique, foyers d'adénomyose avec hyperplasie glandulaire musculaire lisse.

III.1.3 Endométriose ovarienne (endométriome)

Analyse microscopique de paroi d'un kyste endométriosique présenté chez une patiente âgée de 35 ans, exposée dans la figure 31.

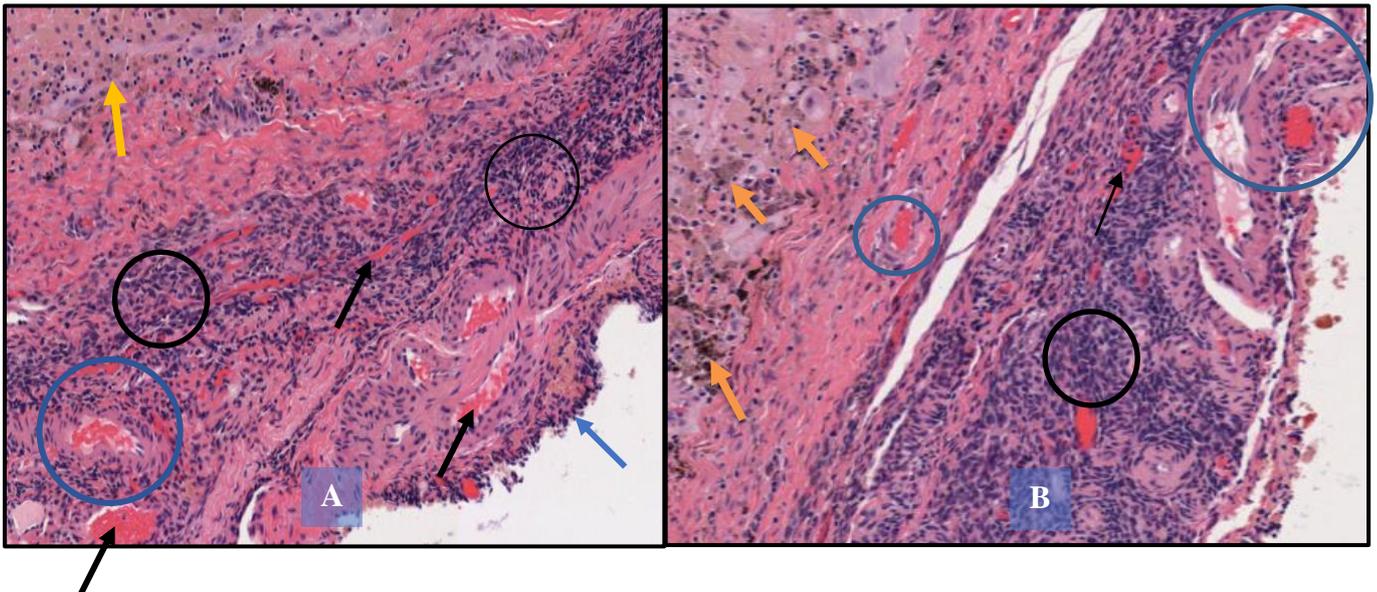


Figure 31. Coupe histologique de la paroi d'un kyste endométriosique, colorée à l'hématoxyline-éosine (400X).

Selon « A » et « B » dans la figure 31, l'interprétation de la coupe la paroi du kyste endométriosique examiné montre : Un épithélium de surface de type endométrial (flèche bleue), le stroma sous-jacent est dense en cellules, typique du stroma endométrial (cercles noirs) et est parcouru par de nombreuses artères spiralées (cercles bleus). Des signes hémorragies sont observés (flèches noires) avec un dépôt important d'hémosidérine (flèches orange), témoignant d'anciennes hémorragies, avec une absence de glandes endométriales remarquable. Ces signes sont typiquement associés à l'endométriose ovarienne.

III.2 Discussion

En raison de la grande complexité de la physiopathologie de l'endométriose, plusieurs théories étiopathologiques ont été proposées pour expliquer le développement et l'évolution de cette maladie :

- Théorie de menstruation rétrograde
- Théorie de métaplasie cœlomique
- Théorie de dissémination lymphatique et vasculaire
- Théorie des cellules souches
- Théorie de l'induction
- Théorie d'implantation iatrogène
- Théorie du reste embryonnaire

Cette étude s'est focalisée sur les théories les plus discutées et acceptées à ce sujet.

III.2.1 Théorie de menstruation rétrograde

Cette théorie proposée par Sampson (1927b), stipule que l'endométriose pourrait être causée par un reflux de sang menstruel de la cavité utérine vers la cavité péritonéale à travers les trompes de Fallope, lors duquel des cellules endométriales seraient transportées dans la cavité péritonéale où elles s'implantent et prolifèrent, formant des lésions endométriosiques. C'est la théorie la plus plausible et acceptable d'après certains chercheurs (Maruyama & Yoshimura, 2012; Daraï *et al.*, 2017). Cette hypothèse trouve son origine dans les observations de Sampson (1927b), qui a découvert des fragments d'endomètre dans les trompes de Fallope. Il a alors suggéré que ces fragments pouvaient remonter par les fimbriae lors des menstruations, entraînant un reflux menstruel dans la cavité pelvienne. Elle est renforcée par la localisation fréquente de lésions péritonéales à proximité des trompes et par la découverte de tissu endométrial dans ces dernières chez des patientes opérées pendant leur période de menstruation, alors que leurs trompes étaient souvent perméables. Ce mécanisme est aussi soutenu par des preuves scientifiques solides et est largement reconnu pour l'histogénèse de l'endométriose, reposant sur la haute fréquence de menstruations rétrogrades observée chez près de 90% des femmes en âge de procréer. Des observations supplémentaires montrent que le sang menstruel et le liquide péritonéal contiennent des cellules endométriales viables, capables de s'implanter et de proliférer *in vivo* (Maruyama & Yoshimura, 2012; Honda & Katabuchi, 2014). De plus, Signorile *et al.* (2023) rapportent qu'il a été observé que des anomalies structurelles entraînant

une obstruction des voies d'écoulement menstruel augmente ce flux rétrograde, ce qui accroît considérablement le risque de développer une endométriose.

Bien que la menstruation rétrograde explique le déplacement physique de fragments d'endomètre dans la cavité péritonéale, des étapes supplémentaires sont nécessaires pour le développement d'implants endométriosiques. Pour que l'endométriose se forme à partir de ce reflux rétrograde, les fragments d'endomètre doivent échapper au système de clairance immunitaire lors de leur adhésion à l'épithélium de surface ovarien et au mésothélium péritonéal, envahir ces tissus, établir une neurovascularisation locale et poursuivre leur croissance et leur survie (Leconte, 2012; Honda & Katabuchi, 2014). L'étude de Steele *et al.* (1984) est penchée sur le rôle potentiel du système immunitaire dans le développement de l'endométriose. Les chercheurs ont observé une diminution de la capacité des lymphocytes T des femmes atteintes d'endométriose à détruire les cellules de leur propre endomètre, ainsi qu'une réponse immunitaire moins importante à l'antigène endométrial. Ces résultats suggèrent que le système immunitaire pourrait jouer un rôle dans le développement de cette maladie en ne parvenant pas à éliminer les cellules d'endomètre ectopiques.

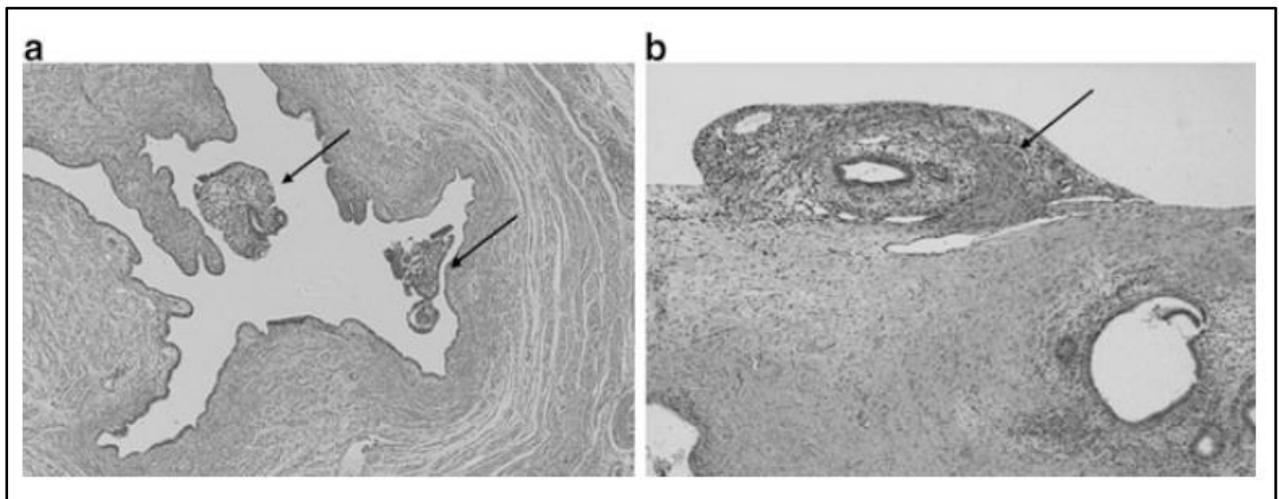


Figure 32. Coupes histologiques d'une trompe utérine (a) et d'un péritoine (b) (Honda & Katabuchi, 2014)

(a) représente un tissu endométrial desquamé (flèches) flottant dans la cavité tubaire, observé sous microscope optique G×40, (b) est tissu endométrial (flèche) adhérent au péritoine, observé sous microscope optique G×100.

Selon l'argument précédent de Signorile *et al.* (2023), cette théorie explique l'asymétrie dans la répartition anatomique des lésions endométriosiques. Ce phénomène reflète le chemin pris par le reflux menstruel, qui est influencé par la gravité et l'anatomie pelvienne (Leconte, 2012). Elle pourrait également rendre compte de la formation des endométriomes : lorsque des débris menstruels sont déposés sur le cortex ovarien, ils peuvent provoquer l'invagination de ce dernier, entraînant ainsi la formation de lésions endométriosiques à l'intérieur de l'ovaire. Au fil du temps, ces lésions peuvent évoluer en kystes endométriosiques (Maruyama & Yoshimura, 2012).

Cependant, selon Sourial *et al.* (2014), la pathogenèse de l'endométriose profonde demeure inexplicée par cette théorie. Encore, L'endométriose peut aussi se manifester en dehors de la région pelvienne, et donc, la menstruation rétrograde ne parvient pas à expliquer la survenue de l'endométriose chez les femmes atteintes du syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, et celles ayant subi une hystérectomie, chez les adolescentes avant ou peu après le début des menstruation, et même chez des hommes (Laganà *et al.*, 2019; Signorile *et al.*, 2023), alors que les observations minutieuses de Redwine (2002) indiquent que le tissu endométriosique ne correspond pas aux caractéristiques d'une auto-transplantation.

III.2.2 Théorie de métaplasie cœlomique

Proposée initialement par Ilwanoff et Meyer (Maruyama & Yoshimura, 2012), cette théorie suggère que des cellules non encore identifiées dans le tissu tapissant la cavité abdominale (mésothélium péritonéal) et l'épithélium de surface ovarien (ESO) pourraient se transformer directement en tissu endométrial par métaplasie ; un processus favorisé par des facteurs hormonaux et l'interaction avec d'autres types de cellules (Maruyama & Yoshimura, 2012; Honda & Katabuchi, 2014). Cette transformation est expliquée par l'origine commune entre les organes dérivés des canaux müllériens et le mésothélium péritonéal ainsi que l'ESO, en lien avec l'intrusion de l'épithélium cœlomique au stade anténatal. Cependant, il est rare de rencontrer des preuves histologiques de cette progression métaplasique à la surface ovarienne (Figure 33) (Honda & Katabuchi, 2014).

Honda & Katabuchi (2014) ont rapporté une expérience visant à confirmer cette théorie, et qui révèle que les cellules de la surface des ovaires, cultivées en laboratoire en présence d'œstrogènes et de cellules stromales endométriales, développent des caractéristiques typiques des cellules endométriales, telles que des structures glandulaires et des marqueurs moléculaires caractéristiques de l'endomètre (Figure 34).

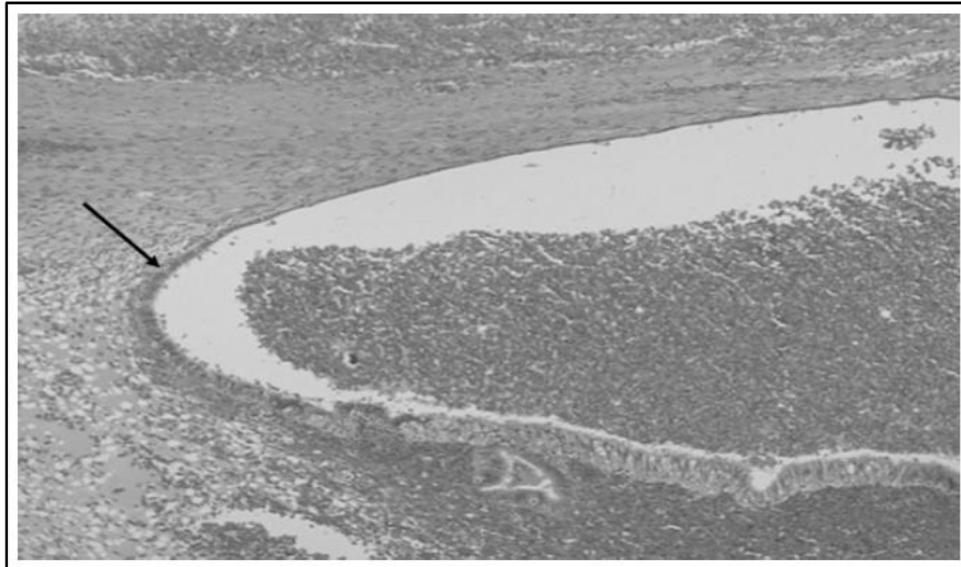


Figure 33. Coupe histologique de l'ovaire avec une métaplasie et développement d'une endométriose (G×150) (Honda & Katabuchi, 2014)

Progression d'un kyste enfermé dans l'ovaire vers l'endométriose ; L'épithélium de surface du kyste a subi une transformation, passant d'un simple revêtement à un épithélium glandulaire plus complexe, caractéristique de l'endomètre.

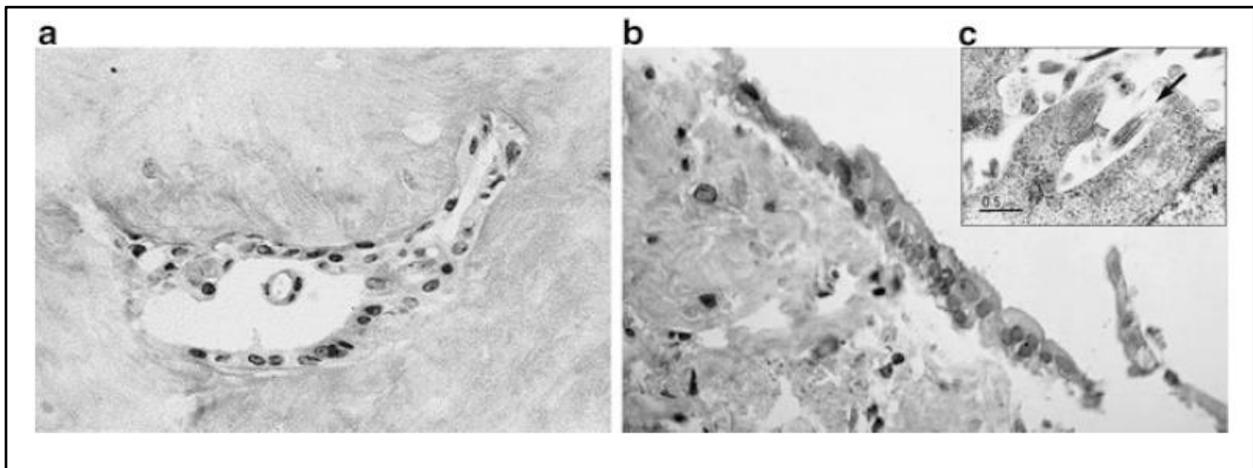


Figure 34. Cultures tridimensionnelles de l'épithélium de surface de l'ovaire (ESO) incluses dans un gel de collagène. Observées au différent grossissement (Honda & Katabuchi, 2014)

(a) Dans la culture d'ESO, une cavité s'est formée après l'ajout d'œstradiol 17β (10 ng/mL), coloration à l'hématoxyline-éosine $\times 200$. (b, c) Dans une coculture d'OSE avec stroma endométriale, une structure épithélium stromal s'est formée, l'épithélium de surface a formé une cavité avec une structure tridimensionnelle, la position du noyau était orientée vers le côté basal et des cils sont apparus. (b) $\times 400$, coloration à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb, (c) $\times 17000$.

Ces résultats suggèrent que les cellules de la surface ovarienne ont la capacité de se différencier en cellules endométriales sous certaines conditions. Cette théorie pourrait expliquer non seulement l'endométriose péritonéale et les endométriomes ovariens (Maruyama & Yoshimura, 2012), mais aussi les rares cas d'endométriose chez des femmes sans endomètre fonctionnel, ainsi que chez les filles prépubères et les adolescentes (Leconte, 2012). Elle permet même d'expliquer les cas des lésions retrouvées en dehors du pelvis, comme dans le thorax ou le diaphragme selon (Laganà *et al.*, 2019).

Néanmoins, Laganà *et al.*, (2019) ont abordé quelques arguments contre la théorie de métaplasie cœlomique incluant l'absence de transformation fréquente des cellules péritonéales chez les hommes ou dans la cavité thoracique, une distribution péritonéale non uniforme de l'endométriose, et une incidence qui ne semble pas augmenter avec l'âge. Bien que des preuves indiquent une prévalence plus élevée de l'endométriose chez les femmes ayant des anomalies müllériennes non obstructives, d'autres études montrent une corrélation avec des anomalies causant une obstruction du flux menstruel.

III.2.3 Théorie de dissémination lymphatique et vasculaire

Sampson (1927a) a proposé également que des fragments de tissu endométrial puissent se propager par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, permettant à l'endométriose de se développer dans des sites distants. Ses recherches approfondies ont posé les bases de cette théorie de dissémination des fragments endométriaux. Il a observé que des morceaux de muqueuse utérine pouvaient pénétrer dans les veines et sinusoides veineux de l'utérus pendant la menstruation. Utilisant une technique d'injection de gelée contenant du bismuth pour visualiser la circulation sanguine dans l'utérus, Sampson a démontré que des fragments de tissu endométrial pouvaient échapper dans les veines lors des menstruations. Cette expérience pionnière utilisait le bismuth, une substance opaque aux rayons X, pour suivre le mouvement du sang et des fragments de tissu endométrial dans les vaisseaux. Sampson a observé que sous la pression menstruelle, des fragments pouvaient s'infiltrer dans les veines utérines et potentiellement se propager via la circulation sanguine vers des sites distants.

Sampson a également exploré la possibilité de dissémination par les vaisseaux lymphatiques, bien que ses efforts pour prouver que le tissu endométrial pouvait réellement pénétrer dans les lymphatiques aient rencontré des difficultés. Il a suggéré que bien que cette dissémination soit possible, elle serait moins fréquente que par voie veineuse (Sampson, 1927a).

Halban a proposé cette théorie en 1924, affirmant que le tissu endométrial pouvait métastaser par les vaisseaux lymphatiques. Il a proposé que des cellules épithéliales endométriales s'échappent dans les espaces lymphatiques et se propagent vers des structures pelviennes comme les ganglions lymphatiques inguinaux. Cette théorie a été corroborée par des découvertes de fragments de tissu endométrial dans les ganglions lymphatiques de certaines patientes (Sampson, 1927a).

Plus récemment, Maruyama & Yoshimura (2012) ont poursuivi cette ligne de recherche en examinant la dissémination lymphatique et hématogène des cellules endométriales. Ils ont observé la présence de tissu endométrial dans les veines utérines de femmes atteintes d'adénomyose, une condition où le tissu endométrial se trouve à l'intérieur de la paroi musculaire de l'utérus. Cela a renforcé l'idée que les cellules endométriales pouvaient se déplacer via les vaisseaux sanguins. Maruyama et Yoshimura ont mené une expérience clé sur des lapins dans laquelle ils ont injecté du tissu endométrial dans les veines. Ils ont observé que cette injection intraveineuse pouvait provoquer une forme d'endométriose pulmonaire chez les animaux, prouvant ainsi que le tissu endométrial pouvait migrer vers des organes distants comme les poumons via le système vasculaire. Ces résultats ont permis de confirmer l'hypothèse de dissémination par voie vasculaire (Maruyama & Yoshimura, 2012).

Gupta *et al.*, (2015) ont ajouté à cette théorie en constatant que l'endométriose dans des zones éloignées comme les poumons ou le péricarde pouvait être expliquée par un transport vasculaire ou lymphatique. Ils ont suggéré que la dissémination par les ganglions lymphatiques était une voie probable, en particulier pour les cas où l'endométriose se manifeste dans des emplacements atypiques en dehors de la cavité péritonéale. Leurs travaux ont renforcé l'idée que les cellules endométriales peuvent se déplacer via ces systèmes et former des implants à distance.

Dans leurs travaux sur les modèles animaux, Jerman & Hey-Cunningham (2015) ont étudié la propagation du tissu endométrial via le système lymphatique en utilisant des babouins comme modèle. Leur étude visait à mieux comprendre comment l'endométriose pouvait se propager au-delà de la cavité pelvienne via les voies lymphatiques. Ils ont découvert une augmentation significative des cellules stromales endométriales dans les ganglions lymphatiques fémoraux des babouins atteints d'endométriose induite, ce qui a montré que les cellules endométriales pouvaient se propager via le système lymphatique et atteindre des ganglions lymphatiques distants. Ces résultats renforcent l'idée que le système lymphatique

joue un rôle crucial dans la diffusion de l'endométriose à des sites éloignés (Jerman & Hey-Cunningham, 2015).

Oral & Arici (1997) ont mené une expérience pour étudier la capacité des cellules endométriales à se propager à des sites distants du pelvis. Dans cette étude, ils ont injecté du tissu endométrial directement dans les veines auriculaires de lapins, ce qui a permis au tissu endométrial d'entrer dans la circulation sanguine des animaux. Après l'injection, ils ont observé que les cellules endométriales circulaient dans le sang et pouvaient se fixer à des organes éloignés tels que les poumons. Cette expérience a mis en évidence que les cellules endométriales avaient la capacité de se déplacer à travers le système vasculaire et de former des lésions dans des régions distantes du corps. En observant ces métastases pulmonaires, Ils ont soutenu l'idée que l'endométriose peut non seulement se propager par les voies lymphatiques, comme précédemment suggéré, mais aussi par la circulation sanguine. Cette découverte a renforcé la théorie selon laquelle le système vasculaire joue un rôle important dans la dissémination de l'endométriose à des sites éloignés du pelvis (Oral & Arici, 1997).

III.2.4 Théorie de *stem cells*

Les cellules souches, isolées de blastocystes embryonnaires ou de tissus adultes, jouent un rôle clé dans le développement, le renouvellement et la réparation des organes. Les cellules embryonnaires sont pluripotentes. Les cellules souches mésenchymateuses, présentes dans divers tissus comme la moelle osseuse et l'endomètre, sont reconnues pour leur capacité à se différencier en plusieurs types cellulaires et sont caractérisées par des marqueurs génétiques spécifiques (Hufnagel *et al.*, 2015).

Le concept de cellules souches dans l'endomètre a été initialement proposé par Prianishnikov en 1978, en raison de la capacité exceptionnelle de régénération de ce tissu. Depuis, des recherches approfondies ont permis d'identifier des populations spécifiques de cellules souches au sein du tissu endométrial. En 2004, il a été démontré que non seulement des cellules progénitrices résidant dans l'endomètre, mais aussi des cellules multipotentes provenant de la moelle osseuse, jouent un rôle clé dans la régénération et la croissance de l'endomètre. Ces cellules clonogéniques, isolées à partir de tissus endométriaux humains lors de procédures chirurgicales, ont confirmé leur importance dans le maintien et la réparation de l'endomètre (Hufnagel *et al.*, 2015).

Par ailleurs, la régénération endométriale mensuelle, qui suit chaque cycle menstruel, est dirigée par des cellules souches situées dans la couche basale de l'endomètre. Selon

l'hypothèse des cellules souches. Ces cellules, possédant des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation, ne sont pas seulement essentielles à la régénération, mais également impliquées dans la formation des lésions endométriosiques (Sourial *et al.*, 2014).

L'étude, mentionnée dans l'article de Hufnagel *et al.* (2016), explore le rôle des cellules souches mésenchymateuses (CSM) dérivées de l'endomètre dans la formation et la progression de l'endométriose. Les chercheurs ont isolé des cellules à partir de biopsies d'endomètre eutopique (normal) et ectopique (lésions endométriosiques) chez des patientes traitées chirurgicalement pour endométriose. Bien que les deux types de cellules aient montré des caractéristiques phénotypiques similaires, les cellules provenant des sites ectopiques ont présenté une capacité accrue de migration et de prolifération lors d'expériences *in vitro*. Pour évaluer leur potentiel invasif, ces cellules ont été transplantées dans des souris immunodéficientes. Les cellules provenant des sites ectopiques ont montré des potentiels d'invasion et vasculogénique plus élevé que celles dérivées de l'endomètre normal. Ces résultats fournissent des preuves solides que les cellules souches mésenchymateuses de l'endomètre contribuent à l'endométriose en devenant invasives et prolifératives, soulignant leur rôle clé dans la pathologie de la maladie.

Laganà *et al.* (2019) approfondissent les caractéristiques de ces cellules souches, notant leur plasticité et leur capacité à se différencier en divers types cellulaires. Ils soulignent le rôle potentiel des cellules progénitrices souches endométriales dans la régénération normale de l'endomètre et dans la formation des lésions endométriosiques. Ces cellules souches peuvent migrer, adhérer, proliférer et initier l'angiogenèse, des processus essentiels pour l'établissement des implants endométriosiques. Tetsuo Maruyama (2014) ajoute que les cellules souches mésenchymateuses, présentes dans les lésions endométriosiques, possèdent des propriétés similaires aux cellules souches somatiques, telles que l'auto-renouvellement et la multipotence. Ces CSM pourraient provenir de la moelle osseuse et jouer un rôle significatif dans la formation des lésions endométriosiques en se différenciant en cellules épithéliales et stromales dans des sites ectopiques.

La théorie de la menstruation rétrograde largement acceptée, est également soutenue par Maruyama & Yoshimura (2012), qui suggèrent que les cellules souches progénitrices endométriales atteignent les sites ectopiques par ce processus. Sourial *et al.* (2014), sont d'accord, postulant que les cellules souches de la couche basale, plus susceptibles de survivre à la menstruation rétrograde, pourraient contribuer à la formation des lésions endométriosiques.

En revanche, Laganà *et al.* (2019) proposent que les cellules souches endométriales pourraient non seulement provenir de l'endomètre lui-même, mais aussi de sources extra-endométriales, telles que la moelle osseuse. Cette théorie est renforcée par des preuves montrant la présence de marqueurs de cellules souches comme SOX2 (*Sex-determining region Y-box 2*, un facteur de transcription régulant la pluripotence et le maintien des cellules souches) dans l'endomètre eutopique et les lésions endométriosiques.

D'autres théories étiopathologiques sont également proposées pour expliquer la physiopathologie de l'endométriose, mais nous avons choisi de nous concentrer uniquement sur les principales. Cependant, aucune théorie ne parvient à expliquer à elle seule la pathogenèse de l'endométriose ; c'est pourquoi plusieurs concepts ont été combinés pour élaborer une théorie composite.

III.2.5 Théorie composite

La théorie composite combine plusieurs hypothèses telles que l'implantation, de la métastase (dissémination) vasculaire ou lymphatique et de l'extension directe des tissus endométriaux. Javert a proposé cette théorie en 1927 pour surmonter les limites des théories individuelles (Maruyama & Yoshimura 2012). L'un des principaux avantages de cette théorie est sa capacité à offrir une vision plus globale de la pathogenèse de l'endométriose en prenant en compte la diversité des types et des localisations des lésions. Elle explique notamment l'endométriose péritonéale par l'implantation et les endométriomes ovariens par la métaplasie, ce qui la rend flexible et adaptable aux différents cas cliniques (Jerman & Hey-Cunningham, 2015).

III.2.6 Facteurs de prédisposition

Contrairement aux maladies monogéniques, l'endométriose est une maladie complexe dont l'expression est influencée par l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux, et pourrait être modulée par des mécanismes épigénétiques, selon Leconte (2012).

III.2.6.1 Facteurs environnementaux

Leconte (2012) a mis en évidence un lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens, tels que le bisphénol A et les phtalates, et le développement de l'endométriose. Ces substances chimiques miment l'action des hormones naturelles, perturbant ainsi le système endocrinien. De plus, des études ont associé la dioxine 10, un polluant industriel à un risque

accru d'endométriose. Par ailleurs, des études nutritionnelles suggèrent que l'alimentation joue un rôle crucial en influençant le risque d'endométriose : une consommation élevée de fruits et légumes semble protectrice, tandis qu'une alimentation riche en viande rouge et charcuterie est associée à un risque accru, potentiellement lié à une augmentation des taux d'œstrogènes circulants.

III.2.6.2 Epigénétique de l'endométriose

L'endométriose apparaît de plus en plus comme un trouble épigénétique. Les altérations de la méthylation de l'ADN, de l'acétylation des histones et des microARN, observées tant dans l'endomètre normal qu'anormal des patientes, suggèrent un rôle central de l'épigénétique dans la pathogenèse de la maladie. Ces anomalies représentent des cibles thérapeutiques prometteuses et de potentiels biomarqueurs (Laganà *et al.*, 2019).

Grâce à une étude comparative de l'endomètre eutopique chez des patientes atteintes d'endométriose et des patientes saines citée par (Leconte, 2012), des altérations moléculaires spécifiques ont été identifiées chez les femmes endométriosiques, également amplifiées dans les lésions ectopiques. Ces modifications facilitent la dissémination, la survie et la prolifération des fragments endométriaux hors de l'utérus, augmentant ainsi le risque de développer l'endométriose. Wu *et al.* (2005) et Guo (2009) ont été parmi les premiers à suggérer un rôle central de l'épigénétique dans ces altérations, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de recherche sur les mécanismes fins de régulation de l'expression génique.

De plus en plus de rapports soulignent que l'expression anormale des gènes *Homeobox* et de la voie WNT/ β -caténine peut perturber l'organogenèse du tractus urogénital, en affectant la différenciation et la migration des cellules, ce qui peut conduire à une implantation ectopique. La voie WNT/ β -caténine joue un rôle crucial dans la fonction des cellules souches et pourrait soutenir l'hypothèse des restes müllériens tout en favorisant la survie des cellules souches endométriales transplantées. L'estradiol semble amplifier cette progression en stabilisant la β -caténine, ce qui permet à cette protéine de s'accumuler dans le noyau et de réguler la prolifération et l'angiogenèse (Laganà *et al.*, 2019).

III.2.6.2.1 Hyperméthylation dans l'endométriose

L'hyperméthylation du promoteur du gène *Hoxa10* est l'une des premières preuves du rôle de l'épigénétique dans l'etiopathogenèse de l'endométriose. Ce gène, appartenant à la famille des *Homeobox*, joue un rôle essentiel dans le développement et la fonction de l'utérus,

et contribue au développement de la résistance à la progestérone. Il est exprimé dans l'endomètre humain, avec un pic d'expression durant la phase mid-sécrétoire, correspondant à l'augmentation des niveaux de progestérone et à la fenêtre d'implantation, suggérant l'importance de fonction de *Hoxa10* dans la régulation du développement de l'endomètre au cours du cycle menstruel en établissant les conditions nécessaires à l'implantation. Cependant, chez les femmes atteintes d'endométriose, l'expression de *Hoxa10* est réduite, à cause de l'hyperméthylation de son promoteur qui altère la transcription du gène, affectant également la réceptivité utérine et contribue à l'infertilité (Ballester *et al.*, 2012; Daraï *et al.*, 2017; Laganà *et al.*, 2019).

L'hyperméthylation du promoteur du gène *Hoxa10* entraîne une réduction de l'expression de la E-cadhérine, une glycoprotéine transmembranaire qui joue un rôle primordial dans la formation des jonctions serrées et le maintien de la polarité épithéliale. Son dysfonctionnement, fréquemment observé dans divers mécanismes de cancérogenèse, est caractérisé par une perte d'expression liée à une hyperméthylation de son promoteur. Bien que moins étudiée dans l'endométriose, cette altération pourrait contribuer à la perte de cohésion des cellules endométriales et favoriser leur dissémination, jouant ainsi un rôle dans la pathogenèse de la maladie (Ballester *et al.*, 2012; Daraï *et al.*, 2017).

Le mécanisme épigénétique de la méthylation contribue également à la résistance à la progestérone observée dans l'endométriose. Des recherches ont révélé que le promoteur du gène *Pr-b* (récepteur de la progestérone B) est hyperméthylé dans l'endométriose et l'adénomyose, ce qui réduit l'expression de *Pr-b*. Cette hyperméthylation persistante du promoteur de *Pr-b* explique la diminution continue de l'expression de *Pr-b* et la résistance à la progestérone associée à l'endométriose (Ballester *et al.*, 2012; Daraï *et al.*, 2017; Laganà *et al.*, 2019).

III.2.6.2.2 Hypométhylation dans l'endométriose

L'hypométhylation joue un rôle déterminant dans les anomalies d'expression génique observées dans l'endométriose. Dans les cellules endométriosiques, certains gènes, habituellement hyperméthylés dans l'endomètre eutopique, présentent une hypométhylation, perturbant leur régulation. Par exemple, le facteur de transcription SF-1, crucial pour la biosynthèse des œstrogènes, est généralement hyperméthylé dans l'endomètre eutopique mais hypométhylé dans les cellules endométriosiques, ce qui explique son expression anormale dans ces dernières (Ballester *et al.*, 2012; Daraï *et al.*, 2017; Laganà *et al.*, 2019).

De manière similaire, le promoteur du récepteur de l'œstrogène ER- β et le gène de l'aromatase sont hypométhylés dans les lésions endométriosiques, contrairement à leur état hyperméthylé dans l'endomètre normal. Cette hypométhylation permet leur expression dans les lésions ectopiques mais pas dans l'endomètre normal. Cela contribue à des niveaux accrus d'œstrogènes et de leurs métabolites, ce qui exacerbe la pathologie endométriosique. En outre, l'hypométhylation du récepteur β aux œstrogènes entraîne une réduction des récepteurs B de la progestérone. Cette diminution aggrave les effets de l'hyperméthylation du gène *Pr-b*, contribuant à la résistance à la progestérone observée dans l'endométriose (Ballester *et al.*, 2012; Daraï *et al.*, 2017; Laganà *et al.*, 2019).

De plus, l'hypométhylation du promoteur du gène *Cox-2* dans les cellules endométriosiques entraîne une expression accrue de COX-2 et une augmentation de la synthèse de prostaglandine E2. Cette production élevée de prostaglandine E2 stimule la production de 17 β -estradiol et augmente les niveaux de DNMT3A (DNA Methyltransferase 3) (Laganà *et al.*, 2019), une enzyme clé responsable de la méthylation de novo de l'ADN, ajoutant des groupes méthyles à des sites non méthylés (Chen & Zhang, 2020), ce qui aggrave la pathologie de l'endométriose (Laganà *et al.*, 2019).



Conclusion



Conclusion

Depuis plus d'un siècle, de nombreuses théories ont été proposées pour expliquer l'endométriose, aucune de ces théories ne parvient à expliquer de manière exhaustive la pathogenèse de tous les types d'endométriose. Pour appréhender pleinement la pathogenèse de l'endométriose, une vision plus intégrée s'est imposée. La théorie composite, fruit de nombreuses années de recherche, propose une synthèse des différentes hypothèses. Elle reconnaît ainsi le rôle potentiel de l'implantation rétrograde des cellules endométriales, mais aussi celui de processus de transformation cellulaire. La théorie composite permet une approche globale et complète pour explorer les différentes formes d'endométriose. Cette approche multifactorielle permet de mieux comprendre la complexité de cette maladie chronique et de guider les futures recherches pour améliorer son diagnostic et sa prise en charge.



Références bibliographiques



Références bibliographiques

- Ballester, M., Dehan, P., BELIARD, A., Brichant, G., & Nisolle, M. (2012). Le role de la genétique et de l'environnement dans le developpement de l'endometriose. *Revue Médicale de Liège*, 67(5-6).
- Batt, R. (2011). *A History of Endometriosis*. Springer London.
<https://books.google.dz/books?id=JyoywyVfIhkC>
- Borghese, B., Santulli, P., Marcellin, L., & Chapron, C. (2018). Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(3), 156-167. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.017>
- Borghese, B., Zondervan, K. T., Abrao, M. S., Chapron, C., & Vaiman, D. (2017). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics*, 91(2), 254-264. <https://doi.org/10.1111/cge.12897>
- Boyd, K. L., Muehlenbachs, A., Rendi, M. H., Garcia, R. L., & Gibson-Corley, K. N. (2018). 17—Female Reproductive System. In P. M. Treuting, S. M. Dintzis, & K. S. Montine (Éds.), *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)* (p. 303-334). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802900-8.00017-8>
- Bustin, S. (2015). *Molecular Biology of the Cell*, Sixth Edition; ISBN : 9780815344643; and *Molecular Biology of the Cell*, Sixth Edition, The Problems Book; ISBN 9780815344537. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 28123-28125. <https://doi.org/10.3390/ijms161226074>
- Centre médical de fertilité Lausanne. (s. d.). Consulté 15 septembre 2024, à l'adresse <https://www.cpma.ch/Bilandefertilité/Investigationschezlafemme/Laparoscopie>

- Chen, Z., & Zhang, Y. (2020). Role of Mammalian DNA Methyltransferases in Development. *Annual Review of Biochemistry*, 89, 135-158. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-103019-102815>
- Collinet, P., Decanter, C., Lefebvre, C., Leroy, J.-L., & Vinatier, D. (2006). Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34(5), 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.03.002>
- Darai, E., Ploteau, S., Ballester, M., & Bendifallah, S. (2017). Endométriose : Physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *La Presse Médicale*, 46(12, Part 1), 1156-1165. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.003>
- Définition – Endometriose.fr. (s. d.). Consulté 15 septembre 2024, à l'adresse <https://endometriose.fr/definition/>
- Devoto, L., Kohen, P., Vega, M., Castro, O., González, R. R., Retamales, I., Carvalho, P., Christenson, L. K., & Strauss, J. F. (2002). Control of human luteal steroidogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 186(2), 137-141. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00654-2](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00654-2)
- Dix-Peek, T. (2011). *Expression of the progesterone receptor, bcl-2 and bax in clomiphene citrate treated rat uteri*. <http://hdl.handle.net/10539/9983>
- Dmowski, W. P., Ding, J., Shen, J., Rana, N., Fernandez, B. B., & Braun, D. P. (2001). Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human Reproduction*, 16(9), 1802-1808. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1802>
- Füeßl, H. S. (2016). Noduläre lymphoide Hyperplasie. *MMW Fortschritte der Medizin*, 158(Suppl 3), 44. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-8955-9>
- Gayet, V., De Ziegler, D., Borghèse, B., Aubriot, F. X., & Chapron, C. (2011). Endométriose et infertilité. In C. Poncelet & C. Sifer, *Physiologie, pathologie et thérapie de la*

- reproduction chez l'humain* (p. 315-323). Springer Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_27
- Gheorghisan-Galateanu, A., Hinescu, M., & Enciu, A. (2014). Ovarian adult stem cells : Hope or pitfall? *Journal of Ovarian Research*, 7(1), 71. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-71>
- Guo, S.-W. (2009). Epigenetics of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 15(10), 587-607. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap064>
- Gupta, S., Harlev, A., Agarwal, A., & Pandithurai, E. (2015). Theories on Endometriosis. In *Endometriosis : A Comprehensive Update* (p. 17-21). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18308-4_3
- Han, L., Gracia, R., Busca, A., & Parra-Herran, C. (2023). *Ovary : Other nonneoplastic lesions : Endometriosis*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarynontumorendometriosis.html>
- Honda, R., & Katabuchi, H. (2014). Pathological Aspect and Pathogenesis of Endometriosis. In *Endometriosis : Pathogenesis and Treatment*. Springer Japan. <https://doctorlib.info/gynecology/endometriosis-pathogenesis/2.html>
- Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2022). Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, 379, e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
- Hufnagel, D., Li, F., Cosar, E., Krikun, G., & Taylor, H. S. (2015). The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33, 333-340. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564609>
- Imperiale, L., Nisolle, M., Noël, J.-C., & Fastrez, M. (2023). Three Types of Endometriosis : Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/jcm12030994>

- Ishikawa, H., & Shozu, M. (2014). 11. Aromatase Expression in Endometriosis and Its Significance. In *Endometriosis : Pathogenesis and Treatment*.
- Itriyeva, K. (2022). The normal menstrual cycle. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 52(5), 101183. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101183>
- Jerman, L. F., & Hey-Cunningham, A. J. (2015). The Role of the Lymphatic System in Endometriosis : A Comprehensive Review of the Literature1. *Biology of Reproduction*, 92(3), 64, 1-10. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124313>
- Kdous, M., Ferchiou, M., & Zhioua, F. (2015). Adenomyose utérine, étude clinique et thérapeutique : À propos de 87 cas. *The Pan African Medical Journal*, 22(73), Article 73. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.73.7462>
- Konar, H. (2016). *DC Dutta's Textbook of Gynecology*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited. <https://books.google.dz/books?id=33aJDAAAQBAJ>
- Laganà, A. S., Garzon, S., Götte, M., Viganò, P., Franchi, M., Ghezzi, F., & Martin, D. C. (2019). The Pathogenesis of Endometriosis : Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>
- Leconte, M. (2012). *Etude phénotypique des cellules endométriosiques profondes* [Phdthesis, Université René Descartes - Paris V]. <https://theses.hal.science/tel-00832636>
- Maillard, C., Squifflet, J., Jadoul, P., & Luyckx, M. (2023). Actualités sur l'endométriase. *Medi-Sphère*, 740, 16.
- Maruyama, T., & Yoshimura, Y. (2012). Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 4(8), 2754-2763. <https://doi.org/10.2741/e589>
- Matsuzaki, S., Murakami, T., Uehara, S., Canis, M., Sasano, H., & Okamura, K. (2001). Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian

- endometriosis. *Fertility and Sterility*, 75(6), 1198-1205. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01783-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01783-6)
- Meenakshi, M., & McCluggage, W. G. (2010). Vascular Involvement in Adenomyosis : Report of a Large Series of a Common Phenomenon With Observations on the Pathogenesis of Adenomyosis: *International Journal of Gynecological Pathology*, 29(2), 117-121. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181b7018d>
- Mori, T., Ito, F., Koshiba, A., Kataoka, H., Takaoka, O., Okimura, H., Khan, K. N., & Kitawaki, J. (2019). Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(4), 305-311. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12285>
- Nair, V. G., Ram, C., Victoria, S., & Rasulovich, R. O. (2024). Endometriosis, Pathophysiology and Pathomorphology. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 4(2), Article 2.
- Nenicu, A., Yordanova, K., Gu, Y., Menger, M. D., & Laschke, M. W. (2021). Differences in growth and vascularization of ectopic menstrual and non-menstrual endometrial tissue in mouse models of endometriosis. *Human Reproduction*, 36(8), 2202-2214. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab139>
- Onur, I. (2016). *Uterus : Adenomyosis / adenomyoma*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusadenomyosis.html>
- Oral, E., & Arici, A. (1997). PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24(2), 219-233. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70301-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70301-6)
- Parente Barbosa, C., Bentes De Souza, A. M., Bianco, B., & Christofolini, D. M. (2011). The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecologica*, 63(4), 375-386.

- Pathology Outlines—Adenomyosis / adenomyoma.* (s. d.). Consulté 18 septembre 2024, à l'adresse <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusadenomyosis.html>
- Ramé, A., & Théron, S. (2015). *Anatomie et physiologie pour les AS et AP: Avec cahier d'apprentissage et lexique.* Elsevier Health Sciences France.
<https://books.google.dz/books?id=LdZQCgAAQBAJ>
- Ramírez-González, J. A., Vaamonde-Lemos, R., Cunha Filho, J., Varghese, A., & Swanson, R. J. (2016). Overview of the Female Reproductive System. In *Exercise and Human Reproduction : Induced Fertility Disorders and Possible Therapies* (p. 19-46).
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3402-7_2
- Redwine, D. B. (2002). Was Sampson wrong? *Fertility and Sterility*, 78(4), 686-693.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03329-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03329-0)
- Sampson, J. A. (1927a). Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American Journal of Pathology*, 3(2), 93-110.43.
- Sampson, J. A. (1927b). Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 14(4), 422-469. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x)
- Signorile, P. G., Baldi, A., Viceconte, R., Ronchi, A., & Montella, M. (2023). Pathogenesis of Endometriosis : Focus on Adenogenesis-related Factors. *In Vivo (Athens, Greece)*, 37(5), 1922-1930. <https://doi.org/10.21873/invivo.13288>
- Smolarz, B., Szyłło, K., & Romanowicz, H. (2021). Endometriosis : Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10554.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910554>

- Sofia, O. (2024). *Farid Benaibouche. Gynécologue et président du Conseil scientifique de l'association Endo Algérie «Nous œuvrons à faire reconnaître l'endométriose comme maladie chronique»*. El watan. <https://elwatan-dz.com/farid-benaibouche-gynecologue-et-president-du-conseil-scientifique-de-lassociation-endo-algerie-nous-oeuvrons-a-faire-reconnaitre-lendomietriose-comme-maladie-chronique>
- Sorenson, R. L., & Brelje, T. C. (2014). *Atlas of Human Histology : A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs*. Robert L. Sorenson, T. Clark Brelje. <https://books.google.dz/books?id=m3UgyQEACAAJ>
- Sourial, S., Tempest, N., & Hapangama, D. K. (2014). Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine*, 2014(1), 179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>
- Steele, R. W., Dmowski, W. P., & Marmer, D. J. (1984). *Immunologic Aspects of Human Endometriosis*. 6, 33--36.
- Stocco, D. M. (1999). Steroidogenic acute regulatory (StAR) protein : What's new? *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 21(9), 768-775. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199909\)21:9<768::AID-BIES8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199909)21:9<768::AID-BIES8>3.0.CO;2-2)
- Tranbaloc, P. (2002). [Metaplasia and high grade CIN. Diagnostic difficulties]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 30(11), 845-849. [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(02\)00453-8](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(02)00453-8)
- Université de Namur. (s. d.). Consulté 15 septembre 2024, à l'adresse <https://www.histology.be/atlas/HSH/index.html>
- Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M., & Petraglia, F. (2022). Hormonal treatments for endometriosis : The endocrine background. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 23(3), 333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>

Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis : Pathogenesis and treatment. *Nature Reviews. Endocrinology*, *10*(5), 261-275.

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>

Vogazianou, A. (2019). *Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System* (p. 739-752). https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_38

Wu, Y., Halverson, G., Basir, Z., Strawn, E., Yan, P., & Guo, S.-W. (2005). Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *193*(2), 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.034>