

18

Endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique qui se caractérise par la présence anormale (ectopique) de cellules endométriales en dehors de la cavité utérine (Zondervan et coll., 2020). La paroi interne de l'utérus est recouverte d'un tissu muqueux (l'endomètre) composé d'un épithélium superficiel, reposant sur un stroma composé de tissu conjonctif, contenant de nombreuses glandes. Cette muqueuse dont les propriétés évoluent au cours du cycle menstruel (épaississement et vascularisation dans la première phase, accueil éventuel de l'embryon au cours de la deuxième phase), se desquame en l'absence de fécondation, produisant les règles ou menstruations.

Cette définition est cependant trop simple par rapport à la complexité et l'hétérogénéité de cette pathologie, notamment au regard de la symptomatologie, des mécanismes et de la nature multisystémique (Zondervan et coll., 2020). Les foyers d'endométriose peuvent être présents dans divers organes et compartiments anatomiques. On distingue ainsi principalement des localisations ovariennes (endométriome ovarien), péritonéales superficielles et sous-péritonéales, ces dernières pouvant être rétro-péritonéales ou profondes en infiltrant les viscères abdominaux ou pelviens. Il existe également des localisations exceptionnelles telles que les poumons, le cerveau ou les glandes lacrymales.

Sa principale manifestation clinique est la douleur gynécologique exprimée par des règles douloureuses (dysménorrhée), mais aussi par des douleurs pendant les rapports sexuels (dyspareunie), la miction ou la défécation ainsi que des douleurs pelviennes et abdominales. La douleur peut être continue ou bien cyclique en lien avec les règles ou l'ovulation. L'origine de ces douleurs est à rattacher à la réaction inflammatoire aux foyers ectopiques d'endométriose qui fréquemment saignent pendant les règles. Outre la douleur, l'endométriose peut entraîner chez certaines femmes une infertilité (Zondervan et coll., 2018).

Le diagnostic est suspecté de par la clinique, notamment par la localisation et la cyclicité des douleurs, mais peut être également évoqué pour des formes asymptomatiques lors des bilans d'infertilité. Un examen radiologique,

notamment par échographie ou par IRM, permet de confirmer une endométri-
ose, même si le diagnostic définitif doit passer par l'analyse du tissu
endométtrial.

On estime que l'endométriose concernerait 5 à 10 % des femmes en âge de
procréer (Ozkan et coll., 2008). Les données du PMSI (programme de médi-
calisation du système d'information), ont été utilisées en France pour estimer
la prévalence d'hospitalisation pour endométriose. Sur environ 14 millions
de femmes en âge de procréer entre 2008 et 2012, environ 125 000 (0,9 %) ont
été hospitalisées au moins une fois pour cette pathologie (von Theobald
et coll., 2016). Ce pourcentage variait de 0,4 % à 1,6 % selon les régions et
avait tendance à augmenter dans le temps. La prévalence d'hospitalisation
sous-estime la prévalence de la maladie en population générale dans la mesure
où de nombreuses formes ne sont pas ou sont peu symptomatiques et n'entraî-
nent pas d'hospitalisation. Selon cette même étude, 10 à 50 % des formes
auraient une localisation ovarienne, péritonéale superficielle (20 à 30 %),
digestive (10 à 20 %) et moins de 10 % urétrale et vésicale.

Facteurs de risque

Divers résultats suggèrent que des facteurs génétiques, nutritionnels, hormo-
naux, et environnementaux (notamment l'exposition à des perturbateurs
endocriniens) pourraient intervenir dans le développement de l'endomé-
tri-ose. Parmi les facteurs de risque les plus souvent associés, on trouve un
âge des premières règles précoce, un cycle menstruel plus court, un faible
poids de naissance, un indice de masse corporelle (IMC) plus faible au cours
de la vie ou le fait d'avoir moins d'enfants (Shafir et coll., 2018). Des
associations avec l'activité physique, l'alimentation et le fait d'allaiter son
enfant semblent exister mais auraient néanmoins besoin d'être confirmées.
L'exposition intra-utérine au diéthylstilbestrol a également été associée avec
une augmentation de risque ultérieur, et le tabagisme plutôt à une diminution
de risque, qui pourrait s'expliquer par une diminution des niveaux d'œstro-
gènes circulants chez les mères exposées.

Le risque de développer une endométriose sévère serait généralement au
moins multiplié par 5 en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré (Moen et
Magnus, 1993 ; Vassilopoulou et coll., 2019), ce qui suggère une composante
génétique à la maladie. Les études de jumeaux estiment l'hérédité de l'endo-
métri-ose à 50 % (Zondervan et coll., 2020). Plusieurs études d'association
pangénomique ont été réalisées sur des cohortes de femmes atteintes ou non
d'endométriose. Parmi celles-ci, une étude japonaise (Uno et coll., 2010)

impliquant 1 907 patientes et 5 292 témoins et une étude internationale (Painter et coll., 2010) incluant 3 194 patientes et 7 060 témoins ont conduit à l'identification de polymorphismes génétiques significativement associés à la maladie. Les impacts fonctionnels de ces polymorphismes, qui sont localisés dans des régions codantes et non codantes du génome et qui touchent une vingtaine de gènes, restent à déterminer. Cependant, ces variations n'augmentent que faiblement le risque relatif de développer une endométriose : elles expliquent ensemble à peine 5 % de l'héritabilité génétique de la maladie (Sapkota et coll., 2017). Des études ont mis en évidence des associations entre des polymorphismes de gènes codant des enzymes participant au métabolisme des xénobiotiques (cytochromes, glutathion-S-transférases et N-acétyl-transférases) et le risque de survenue de l'endométriose, ce qui évoque un effet gène-environnement (Vassilopoulou et coll., 2019). Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas à ce jour des données sur les interactions gènes-environnement dans le cadre de l'endométriose et l'exposition aux pesticides.

La nutrition semble aussi influencer la survenue de la maladie. La consommation de viande rouge, d'acides gras trans, et/ou d'alcool est associée à un risque augmenté d'endométriose à l'inverse de la consommation de fruits, légumes et aliments riches en oméga 3 dans certaines études (Giudice, 2010 ; Trabert et coll., 2011).

De nombreuses études épidémiologiques indiquent une association entre l'exposition aux dioxines ou aux polychlorobiphényles (PCB) et une augmentation de risque de l'endométriose (Mayani et coll., 1997 ; Buck Louis et coll., 2005 ; Heilier et coll., 2005 ; Porpora et coll., 2006 ; Simsa et coll., 2010 ; Cai et coll., 2011). Plus récemment, des associations ont été mises en évidence pour des retardateurs de flamme (Hoffman et coll., 2007 ; Buck Louis et coll., 2012). Ces xénobiotiques ayant des propriétés de perturbateurs endocriniens sont des ligands du récepteur aryl-hydrocarbone (AhR), notion à rapprocher de l'implication potentielle de ce récepteur dans le fonctionnement normal de l'endomètre en modulant la prolifération cellulaire en réponse aux hormones stéroïdiennes (Hernandez-Ochoa et coll., 2009). Enfin, une dizaine d'études épidémiologiques, analysées ici, ont exploré l'association entre l'exposition aux pesticides, notamment ceux appartenant à la famille des organochlorés, et le risque de l'endométriose.

Mécanismes physiopathologiques

L'endométriome est une maladie hétérogène dont l'étiologie est largement inconnue et dont la physiopathologie est mal comprise avec des mécanismes sous-tendus complexes qui dépendent de la localisation des lésions (péritoine, ovaire, profonde). L'hypothèse physiopathologique la plus communément admise pour les formes localisées dans la cavité abdominale est étroitement associée au processus de menstruation pouvant entraîner la migration par reflux de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Sur le plan moléculaire, l'inflammation et la biosynthèse des hormones stéroïdiennes sont les deux mécanismes principaux favorisant l'implantation et la croissance des lésions (Haute Autorité de Santé, 2017).

Le premier mécanisme est un reflux rétrograde des cellules endométriales (détachées au moment des règles) vers le péritoine. Il ne peut être considéré comme le seul mécanisme car des cellules endométriales peuvent aussi être retrouvées dans des organes ou tissus situés en dehors du péritoine (poumon, péricarde, cerveau...). Toutefois, il est le principal mécanisme retenu pour l'endométriome péritonéale : la dissémination des cellules peut donc rappeler celle des cellules métastatiques impliquant à la fois une survie des cellules dans les milieux circulants et des « conditions propices d'accueil » dans le tissu hôte (Varma et coll., 2004 ; Dawson et coll., 2018). L'implantation qui survient est alors suivie d'une prolifération à condition de recevoir des nutriments en quantité suffisante. Une angiogenèse et une lymphangiogenèse sont donc fréquemment observées suite à l'étape d'implantation (Nisolle et coll., 2007). Les endométrioses ovariennes semblent prendre leur origine d'implants superficiels du péritoine qui adhèrent au cortex ovarien entraînant un refoulement du parenchyme et la formation de pseudo-kystes (endométriomes), avec en leur sein du tissu endométrial qui saigne au moment des règles entretenant ainsi une inflammation (Brosens et coll., 2003). Pour la formation des lésions profondes (endométriome profonde), les mécanismes sont controversés avec deux propositions principales : *i*) une infiltration d'une lésion superficielle (Koninckx et Martin, 1992) ou *ii*) le développement d'infiltrats endométriaux au cours du développement embryonnaire (Donnez et coll., 2002).

Les trois sous-types d'endométriome impliquent plusieurs mécanismes cellulaires communs : la migration et le détachement du tissu endométrial, l'adhésion puis la prolifération de celui-ci et enfin, le maintien de l'implant (détaillés ci-dessous).

La migration des cellules pourrait être due à des perturbations du phénotype des cellules endométriales comme une diminution de l'expression de

l'E-cadhérine associée à une transition épithélio-mésenchymateuse (Wu et coll., 2007 ; Ballester et coll., 2012b) ou à une augmentation de la production locale d'œstradiol par l'aromatase, enzyme clé de la biosynthèse des œstrogènes (également associée ensuite à la prolifération, voir ci-dessous) et de prostaglandines (PG). Ces cellules seront ensuite désignées par l'adjectif « ectopique ».

L'adhésion des cellules endométriales au niveau des tissus hôtes semble dépendre de la présence de PG et être liée à une induction d'expression de la cyclooxygénase-2 (COX2), enzyme limitante dans la conversion de l'acide arachidonique en PG (Chishima et coll., 2002) (voir ci-dessous). D'autres facteurs ont été impliqués, par exemple des cytokines et des chimiokines inflammatoires comme les interleukines-1 β et 6, le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*, via la prolifération et l'adhésion des cellules péritonéales) et le TGF- β (*Transforming Growth Factor* β). La régulation des métalloprotéinases de la matrice (MMP) et la stimulation de l'angiogenèse sont aussi impliquées (Herington et coll., 2011). Dans l'endométriose péritonéale, les cellules mésenchymateuses stromales semblent jouer un rôle essentiel au cours de cette phase d'adhésion.

La prolifération des cellules endométriales dépend fortement des concentrations d'œstrogènes environnants (de la circulation ou du tissu local). Les œstrogènes circulants sont produits principalement par les ovaires ; au niveau local, cette production dépend fortement de l'activité de l'enzyme aromatase qui convertit les androgènes en œstrogènes (figure 18.1).

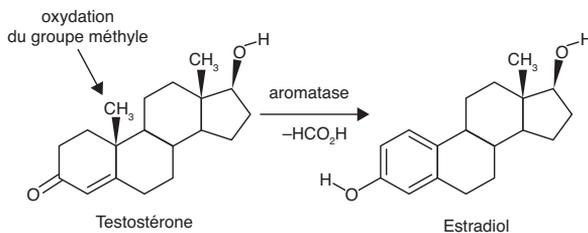


Figure 18.1 : Réaction catalysée par l'aromatase

Dans l'endomètre de femmes non atteintes d'endométriose, l'aromatase est normalement absente (Noble et coll., 1996). De plus, les cellules endométriales expriment des 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénases qui convertissent l'œstradiol en œstrone et donc entraîne la diminution des concentrations de 17 β -œstradiol (E2), qui est l'œstrogène le plus puissant. La faible concentration de l'E2 dans le tissu endométrial normal entraîne une faible stimulation du récepteur nucléaire ER β (*Estrogen Receptor- β*), qui, à son tour,

régule l'expression de la COX2 à l'origine de la production de la prostaglandine PGE2, et par conséquent, la concentration de ce médiateur pro-inflammatoire est faible. En cas d'endométriose, une augmentation de l'activité de l'aromatase est observée et donc, par ricochet, l'activité de COX2 avec une production accrue de PGE2. Cette production serait de nature à provoquer des douleurs chroniques et des dysménorrhées (Lai et coll., 2019). Alors que la participation de la progestérone et de l'hormone folliculo-stimulante dans la prolifération des cellules endométriales reste discutée (Patel et coll., 2017 ; Zondervan et coll., 2018), les MMP semblent être impliquées dans ce processus. L'expression ou l'activité de MMP2 et MMP9 est associée à la sévérité de l'endométriose (Salata et coll., 2008), MMP9 jouant un rôle à la fois dans l'initiation et le développement de la pathologie ; l'inhibition de COX2 diminue la migration et l'invasion des cellules épithéliales et stromales *in vitro* par la suppression de l'activité de MMP2 et MMP9 en lien avec une diminution de PGE2 (Banu et coll., 2008).

Le maintien et l'homéostasie du tissu endométrial ectopique est conditionné par le tissu environnant. Dans l'endométriose profonde, le site d'implantation semble conditionner le profil d'expression des récepteurs hormonaux des œstrogènes (*Estrogen Receptor* ; ER), des androgènes (*Androgen Receptor* ; AR) et des progestatifs (*Progesterone Receptor* ; PR) et donc la réponse potentielle aux traitements (Brandenberger et coll., 1999 ; Attia et coll., 2000 ; Xue et coll., 2007a). Ainsi, la profondeur de l'implantation semble inversement corrélée à l'expression des ER et PR (Donnez et coll., 1997) et le potentiel de croissance des lésions pourrait être lié au ratio ER α /ER β , diminué dans les endométriomes comparativement au tissu normal (Brandenberger et coll., 1999). Par ailleurs, ce maintien pourrait être associé à un déficit ou une dysfonction immunitaire de plusieurs types cellulaires : les « *Natural Killer* » (NK), certains lymphocytes T et les macrophages infiltrants (Ploteau, 2016 ; Riccio, Luiza da Gama Coelho et coll., 2018 ; Symons et coll., 2018). Ce dysfonctionnement empêche la reconnaissance des cellules endométriales ectopiques ; celles-ci ne sont pas éliminées ce qui à terme favoriserait leur implantation et les manifestations pathologiques. Au cours de ce processus, les macrophages jouent un rôle particulier ; ainsi, en présence des cellules endométriales ectopiques, ils produisent de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) déclenchant un stress oxydant non seulement au niveau des implants mais aussi du tissu local. Cette activation locale des macrophages pourrait être due à l'action initiale d'une chimiokine, MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein-1*), produite par le tissu endométrial ectopique qui conduit à un recrutement de monocytes circulants au sein de la lésion et à leur différenciation en macrophages (Ulukus et coll., 2009). L'inflammation et le stress oxydant induits par les macrophages

peuvent, en plus des phénomènes décrits ci-dessus, contribuer par la production de nombreuses cytokines et interleukines aux dysfonctionnements des autres cellules mentionnées plus haut (cellules NK) ou à la production de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) contribuant à l'angiogenèse participant à l'homéostasie des lésions (Asghari et coll., 2018). Ainsi, les niveaux de VEGF sont augmentés dans le fluide péritonéal de patientes atteintes d'endométriose par rapport aux femmes non atteintes (Pupo-Nogueira et coll., 2007). Par ailleurs, une étude récente combinant intelligence artificielle (traitement du langage naturel de la base PubMed) et analyse bio-informatique a permis de proposer 6 gènes particuliers associés du point de vue de leur variation d'expression et/ou d'activité avec une endométriose (sous réserve de validation expérimentale définitive) : *CDKN2B* (*Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B*), *MAPK1* (*Mitogen-activated protein kinase 1*), *WNT4* (*Wnt family member 4*), *IL1A* (*Interleukin 1 alpha*), *AKT1* (*Serine/threonine kinase 1*), et *KRAS* (*V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*). L'ensemble de ces gènes participe plus ou moins directement à des processus cellulaires tels que la prolifération ou l'inflammation (Bouaziz et coll., 2018).

En cas de chronicité de ces phénomènes, une perturbation des organes infiltrés peut être observée. S'agissant des ovaires, les conséquences peuvent être sévères : défauts de maturation des follicules ovariens, de la stéroïdogenèse ovarienne, de l'ovulation, puis de l'implantation du blastocyste. Cela expliquerait les infertilités parfois observées en cas d'endométriose. Bien que présentées successivement, les différentes phases dans l'apparition d'une endométriose (figure 18.2) ne sont pas indépendantes : ainsi au cours de l'endométriose les cellules stromales participent à l'adhésion tandis que les cellules épithéliales permettent la prolifération.

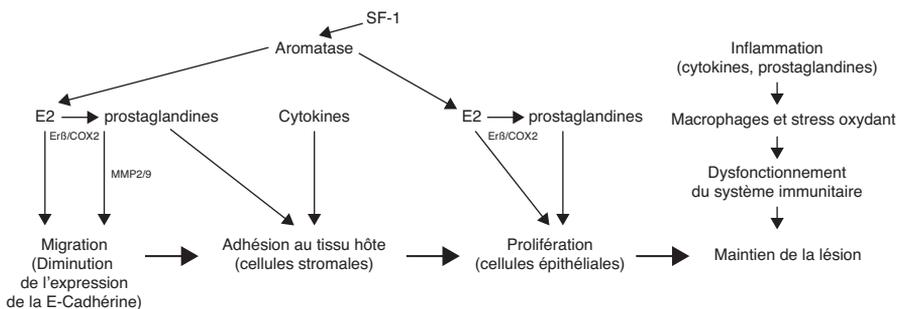


Figure 18.2 : Mécanismes biologiques impliqués dans l'établissement d'une endométriose

Données épidémiologiques

La plupart des études identifiées ont porté sur des pesticides organochlorés, alors qu'une seule étude a porté sur des pesticides « moins persistants » appartenant aux familles des organophosphorés ou des pyréthriinoïdes (Li et coll., 2020) (tableau 18.I, voir en fin de ce chapitre). L'association entre l'exposition aux pesticides organochlorés et risque d'endométriose a été explorée dans deux revues systématiques de la littérature avec méta-analyse (Cano-Sancho et coll., 2019 ; Wen et coll., 2019). La méta-analyse de Cano-Sancho et coll. portait sur une sélection de 17 études sur les polluants organiques persistants (POP) dont 5 qui incluaient des pesticides organochlorés, et celle de Wen et coll. portait sur une sélection de 30 études sur les perturbateurs endocriniens dont 8 qui incluaient des pesticides organochlorés. S'agissant des pesticides organochlorés, l'analyse de Cano-Sancho et coll. aboutissait à un *Odds Ratio* (OR) global de 1,23 ; IC 95 % [1,13-1,36] tandis que celle de Wen et coll. aboutissait à un OR de 1,40 ; IC 95 % [1,02-1,92]. Les deux méta-analyses sont donc arrivées à des conclusions assez similaires et nous avons choisi ici de ne détailler que l'étude la plus rigoureuse pour résumer la littérature sur la question du lien entre pesticides organochlorés et risque d'endométriose. Les études incluses dans les deux méta-analyses ont ensuite été détaillées individuellement.

Méta-analyse

Cano-Sancho et coll. ont réalisé une méta-analyse et revue systématique de la littérature épidémiologique sur l'exposition aux composés organochlorés et le risque d'endométriose (Cano-Sancho et coll., 2019). Ont été considérées les études publiées en anglais jusqu'à août 2018 comprenant les mesures d'exposition aux dibenzodioxines ou dibenzofuranes polychlorés, des PCB, ou des pesticides organochlorés. Les actes de conférences, les revues et les données redondantes n'étaient pas inclus dans l'analyse. Le paramètre d'évaluation principal de la revue était la présence d'endométriose (incluant l'ensemble des sous-types), quel que soit l'âge ou l'IMC des participants.

Un protocole de revue systématique enregistré dans PROSPERO⁷² a été appliqué en double pour rassembler et extraire les articles originaux. Les OR ont été moyennés en pondérant par l'inverse des variances dans une méta-analyse à effets aléatoires. Le risque de biais a été évalué avec un outil de notation du NTP/OHAT adapté à la revue, et le degré de confiance sur

72. Un registre prospectif des revues systématiques disponible à l'adresse : <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> [consulté le 3 juin 2020].

l'ensemble des résultats, qui ont été structurés et présentés en accord avec les recommandations des PRISMA, a été évalué par l'outil GRADE⁷³.

Sur les 51 études retenues pour la lecture des articles complets, 5 donnaient les niveaux d'associations et informations suffisantes sur les pesticides pour moyenniser les estimations dans une méta-analyse. L'exposition aux pesticides organochlorés (sans distinction) était associée à une augmentation de risque d'endométriose (OR = 1,23 ; IC 95 % [1,13-1,36]). Cette estimation est, selon les auteurs, à considérer avec précaution étant donnée l'hétérogénéité entre les études. Cette hétérogénéité peut être liée à différents paramètres, dont la mesure de l'exposition et la façon de la considérer (continue ou catégorielle), la matrice analysée (tissus adipeux ou sérum) et le recours ou non à une laparoscopie chez les témoins. Le risque d'erreurs liées à la définition de la maladie (en cas d'auto-déclaration ou d'utilisation des données extraites des dossiers médicaux) a aussi été identifié comme une source importante d'incertitude.

Le niveau de preuve de l'association était considéré comme « modéré » avec un risque de biais potentiellement « sérieux » par les auteurs, qui concluaient à la nécessité de recherches épidémiologiques bien menées afin de combler les limites méthodologiques des études actuelles.

Études cas-témoins sur les pesticides organochlorés

Parmi les 5 études sur les pesticides organochlorés prises en compte dans la méta-analyse de Cano-Sancho et coll. (2019) figuraient une étude dite de « cohorte » et quatre études cas-témoins. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Une première étude américaine, réalisée dans l'Utah et en Californie, reposait sur deux cohortes recrutées en 2007-2009 ; l'une de 473 femmes de 18 à 44 ans opérées par laparoscopie ou par laparotomie (quelle que soit l'indication, sauf des cas d'endométriose) et l'autre de 127 femmes en population (Buck Louis et coll., 2012). Ces deux cohortes étaient appariées sur l'âge et le lieu de résidence. À l'inclusion, un questionnaire et un examen anthropométrique étaient réalisés deux mois avant chirurgie (dans la première cohorte) ou IRM (dans la seconde). L'exposition étant évaluée de manière concomitante avec la recherche d'une endométriose, l'étude n'est pas une

73. NTP/OHAT : *National Toxicology Program/Office of Health Assessment and Translation – Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies* ; PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ; GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

cohorte au sens où on l'entend habituellement en épidémiologie, mais plutôt une enquête transversale excluant les cas précédemment diagnostiqués. Un algorithme a été utilisé pour classer l'endométriose selon le stade de sévérité. Dans la cohorte « opérée », l'endométriose était définie par visualisation puis qualifiée par examen histologique. Tandis que dans la cohorte en population, l'endométriose diagnostiquée par IRM était essentiellement une endométriose ovarienne. Les échantillons de tissu adipeux viscéral (uniquement pour la cohorte « opérée ») et de sérum (pour les deux cohortes) ont été analysés pour les pesticides organochlorés suivants : hexachlorobenzène (HCB), β - et γ -hexachlorocyclohexane (HCH), oxychlordan, *cis*- et *trans*-nonachlore, *cis*- et *trans*-chlordan, *p,p'*-dichlorodiphényltrichloroéthane (*p,p'*-DDT) et ses métabolites *o,p'*-DDT et *p,p'*-dichlorodiphényldichloroéthylène (*p,p'*-DDE). Les isomères d'un même pesticide (HCH) étaient retrouvés associés à une augmentation de risque d'endométriose dans les deux cohortes : le γ -HCH était le seul pesticide associé à une élévation du risque dans la cohorte de femmes opérées (OR ajusté = 1,27 ; IC 95 % [1,01-1,59] pour chaque augmentation d'un écart-type de γ -HCH log-transformé), tandis que le β -HCH était le seul pesticide associé au risque dans la cohorte en population (OR ajusté = 1,72 ; IC 95 % [1,09-2,72]). Les associations étaient présentes avant et après ajustement sur l'âge, une variable composite entre antécédent d'allaitement et parité, l'IMC, et la cotinine comme mesure d'exposition au tabagisme, ainsi que les lipides sériques totaux.

Une étude cas-témoins américaine incluait 84 participantes parmi 100 femmes de 18 à 40 ans qui avaient subi une laparoscopie en 1999-2000 (Cooney et coll., 2010). Pour 80 d'entre elles, les taux sériques de six pesticides ont été mesurés : aldrine, β -HCH (ou β -benzene hexachloride ; β -BHC), DDE, HCB, mirex, et *trans*-nonachlore. Parmi les participantes, 32 avaient été diagnostiquées avec endométriose par biopsie (dont 20 cas classifiés comme minimes ou légers, et 12 cas classifiés comme modérés ou sévères selon la classification de l'*American Fertility Society*) et 52 n'avaient pas d'endométriose identifiée (témoins). Par régression logistique, le tercile le plus élevé du fongicide aromatique (HCB) était associé à une augmentation de risque d'endométriose (OR ajusté = 5,3 ; IC 95 % [1,2-23,6]) comparé au plus faible, après ajustement sur le tabagisme et concentration de lipides sériques. Cette association n'était pas statistiquement significative pour le tercile intermédiaire (OR ajusté = 1,9 ; IC 95 % [0,5-7,3]). L'ajustement sur les lipides avait plutôt tendance à augmenter les associations. Des résultats similaires, mais non significatifs, étaient retrouvés pour le *trans*-nonachlore. Des tendances positives étaient observées pour l'aldrine, le β -HCH et le mirex, mais l'interprétation de ces résultats est limitée par le faible taux de détection de ces molécules.

Dans une étude cas-témoins en population générale, dans l'État de Washington, des femmes de 18 à 49 ans ont été incluses à partir d'un grand centre de santé (Upson et coll., 2013). Les concentrations de pesticides organochlorés étaient mesurées dans le sérum de cas confirmés par chirurgie (n = 248), diagnostiqués en 1999-2001 et chez des témoins de la population (n = 538) appariés sur l'âge (classes de 5 ans). Les OR et IC 95 % ont été calculés par régression logistique non conditionnelle, ajustés sur âge, année, lipides sériques, éducation, ethnique, tabagisme, et consommation d'alcool. Les résultats ont montré que le β -HCH et le mirex étaient positivement associés à l'endométriose. Pour le β -HCH, le 3^e quartile d'exposition comparé au plus faible : OR = 1,7 ; IC 95 % [1,0-2,8] ; le 4^e comparé au plus faible quartile : OR = 1,3 ; IC 95 % [0,8-2,4] et pour le mirex, la catégorie la plus élevée comparée à la plus faible : OR = 1,5 ; IC 95 % [1,0-2,2]. L'association avec le β -HCH était plus forte lorsque l'analyse était restreinte aux cas d'endométriose ovarienne (3^e comparé au dernier quartile : OR = 2,5 ; IC 95 % [1,5-5,2] ; 4^e comparé au plus faible quartile : OR = 2,5 ; IC 95 % [1,1-5,3]).

Dans une étude cas-témoins, Ploteau et coll. ont évalué l'association entre l'exposition aux POP et la présence d'endométriose profonde avec ou sans endométriose ovarienne (Ploteau et coll., 2017). Les femmes incluses avaient entre 18 et 45 ans. Des échantillons de sérum et de tissu adipeux (sous-cutané et viscéral) ont été prélevés à partir des cas confirmés chirurgicalement (n = 55) et de témoins (n = 44) inclus entre 2013 et 2015 (Pays de la Loire, France). Les témoins avaient consulté pour des motifs gynécologiques bénins (ligature des trompes, prolapsus génital, kystectomie ovarienne) sans symptôme clinique évocateur d'un diagnostic d'endométriose profonde en absence d'exploration invasive. L'âge, l'IMC, l'origine ethnique et la région de résidence des cas et des témoins étaient similaires. Les taux de 76 composés, dont des dioxines, des PCB, des polybromodiphényléthers (PBDE), des polybromobiphényles (PBB), des hexabromocyclododécane (HBCD) et des pesticides organochlorés ont été quantifiés par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Les taux sériques de POP étaient ajustés sur les lipides totaux en considérant la somme des phospholipides, triglycérides, cholestérol total et cholestérol libre. Le modèle final incluait l'âge et l'IMC comme covariables, car les autres variables considérées ne modifiaient pas les estimations de façon importante (variations des OR inférieures à 10 %). Les résultats montraient des associations significatives entre le risque d'endométriose et les niveaux de plusieurs pesticides organochlorés dont le *trans*-nonachlore, le *cis*-heptachlor époxyde, la dieldrine, le β -HCH et l'HCB dans le tissu adipeux. L'association avec le *cis*-heptachlor époxyde (OR = 5,36 ; IC 95 % [2,44-14,84]) était la deuxième la plus forte après un autre POP (non pesticide) par augmentation d'un écart-type de concentration

log-transformée. Dans cette étude, les relations étaient généralement plus marquées avec les concentrations mesurées dans le tissu adipeux que dans le sérum, possiblement en raison d'un meilleur taux de détection ; ils étaient également plus marqués quand les cas avaient en plus une endométriose ovarienne.

La même équipe de chercheurs a par la suite publié une analyse informatique des données sur cette population française en tenant compte de la multi-exposition aux POP (Matta et coll., 2020). Par des analyses de « *machine learning* », les auteurs ont montré que le *cis*-heptachlore époxyde apparaissait (avec 2 autres POP) comme associé au risque d'endométriose dans les 5 modèles utilisés. Le *trans*-nonachlore était identifié par 4 modèles et l'oxy-chlordane dans 3 des 5 modèles. Les modèles étaient les suivants : régression logistique, réseaux de neurones, machines à vecteurs de support, « *adaptive boosting* », et analyse discriminante par moindres carrés partiels. Les résultats obtenus sont cohérents avec l'analyse précédente. Dans les cas d'expositions hautement corrélées, cet article montre comment des techniques statistiques avancées pourraient être utiles pour la modélisation des expositions aux polluants, et constituer une approche complémentaire aux analyses statistiques classiques.

Une étude cas-témoins hospitalière italienne a également porté sur l'association entre POP, incluant des pesticides organochlorés, et endométriose (Porpora et coll., 2009). Dans cette population de 80 cas et 78 témoins de 18 à 45 ans, le p,p'-DDE et le HCB ont été dosés. Les patientes étaient des femmes qui avaient eu une laparoscopie pour endométriose ou autre motif gynécologique bénin, entre 2002 et 2005. Les pesticides étaient classés en terciles d'exposition. La concentration de p,p'-DDE était supérieure chez les cas par rapport aux témoins. Les résultats suggèrent une tendance à l'augmentation de risque d'endométriose en fonction de l'exposition au DDE après ajustement sur âge, tabagisme, IMC, et changement de poids : OR = 1,54 ; IC 95 % [0,66-3,58] pour le 2^e tercile et OR = 2,14 ; IC 95 % [0,93-4,93] pour le 3^e tercile de concentration par comparaison au 1^{er} tercile.

Enfin, quelques études n'ont pas été retenues par Cano-Sancho et coll. dans leur méta-analyse récente (Cano-Sancho et coll., 2019) car elles ne présentaient pas de mesure d'association qui permettait de calculer un méta-OR. Il était néanmoins important d'évoquer ces études qui concluent toutes les trois à une absence d'association.

En 1998, Lebel et coll. avaient publié le premier article sur le lien entre les organochlorés et risque d'endométriose (Lebel et coll., 1998). Dans cette étude cas-témoins réalisée au Canada chez des femmes de 18 à 50 ans non

ménopausées se présentant dans des centres spécialisés en 1994, les 86 cas et les 70 témoins avaient subi une laparoscopie pour différentes indications (douleurs pelviennes, infertilité, fulguration tubaire). Onze pesticides organochlorés avaient été mesurés dans le sang. En raison des fortes corrélations entre les pesticides, les analyses, considérant l'exposition de différentes manières (en continu, quartiles ou terciles), étaient réalisées en sommant les concentrations pour d'une part α - et γ -chlordane, oxychlordane, *cis*- et *trans*-nonachlore ; et d'autre part *p,p'*-DDT et *p,p'*-dichlorodiphényldichloro-éthane (*p,p'*-DDD). Les autres pesticides étaient : l'aldrine, le β -HCH, l'HCB, et le mirex. Les modèles ajustés sur l'âge, l'IMC, la parité, et l'indication de la laparoscopie ne montraient pas d'association avec le risque d'endométriose.

Une étude cas-témoins menée à Atlanta en 1998-1999, qui avait pour objectif principal de tester s'il existait une relation entre endométriose et les concentrations sériques de dioxines et de PCB parmi des femmes de 20 à 45 ans sans enfant, a également fourni des données pour le *p,p'*-DDE (Niskar et coll., 2009). Les cas d'endométriose ($n = 60$) ont été confirmés par visualisation et par biopsie au cours d'une laparoscopie de la cavité péritonéale, des ovaires, de l'extérieur des trompes de Fallope et de l'utérus. Les témoins étaient des femmes ayant consulté la même clinique d'assistance à la procréation pour qui l'absence d'endométriose était confirmée par laparoscopie ($n = 30$), ou des femmes sans signe ou symptôme de la maladie avec un partenaire stérile ($n = 27$) ou des problèmes d'ovulation ($n = 7$). Le risque d'endométriose associé à l'exposition au DDE a été analysé pour l'ensemble des participants et pour un sous-échantillon de cas et de témoins avec confirmation chirurgicale, en utilisant des modèles de régression logistique avec des variables d'exposition continues ou dichotomisées à la médiane. Dans cette population, l'exposition au DDE était un peu plus élevée que chez les femmes du même âge en population générale dans une cohorte historique (NHANES)⁷⁴. Les variables de confusion considérées étaient l'âge, le niveau d'éducation, le nombre de grossesses précédentes, le revenu, le tabagisme, l'utilisation de tampons. Les concentrations sériques (ajustées ou non sur les lipides totaux) du DDE étaient comparables pour les cas et les témoins et n'expliquaient donc pas le risque d'endométriose dans cette étude.

Tsukino et coll. ont exploré le lien entre l'exposition aux POP et le risque d'endométriose dans une étude cas-témoins (Tsukino et coll., 2005). Les participantes de 20 à 45 ans étaient 139 femmes japonaises consultant pour des problèmes d'infertilité en 1999-2000 et examinées par laparoscopie et diagnostiquées comme cas d'endométriose (stades II-IV selon la classification

74. National Health and Nutrition Examination Survey.

de l'*American Fertility Society*, n = 58) ou témoins (stades 0-I, n = 81). Les pesticides ou leurs métabolites mesurés étaient les suivants : dieldrine, HCB, β - et λ -HCH, heptachlor époxyde, oxychlordane, *trans*-nonachlore, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT, et mirex. Les pesticides organochlorés sont lipophiles et se concentrent ou sont transportés par des lipides, dont ceux du sérum. Pour prendre cela en compte, leurs concentrations ont été ajustées sur les niveaux de lipides sériques totaux. Les OR étaient ajustés sur la régularité du cycle (binaire) et la durée moyenne des cycles (en jours). Les niveaux de concentrations ont été normalisés par log transformation. Les concentrations sériques de pesticides ne différaient pas significativement entre les cas et les témoins. En l'absence de report des résultats chiffrés pour les pesticides dans l'article, il n'a pas été possible d'interpréter les résultats de cette étude. En outre, comme le signalent Cooney et coll., l'interprétation est aussi rendue difficile par l'absence de groupe indemne d'infertilité ou d'endométriase et le possible sur-ajustement sur les caractéristiques du cycle menstruel qui peuvent être la manifestation de l'endométriase elle-même ou sur le chemin causal (Cooney et coll., 2010).

Étude sur d'autres familles de pesticides

Une étude très récente (Li et coll., 2020) a évalué dans les mêmes populations que l'article de Buck Louis (Buck Louis et coll., 2012), décrit ci-dessus, l'association entre risque d'endométriase et les métabolites urinaires de pesticides organophosphorés, d'insecticides pyréthriinoïdes, et d'herbicides phénoxy. L'article concluait que des expositions élevées au diazinon (composé parent du IMPy) ou au chlorpyrifos et chlorpyrifos-méthyl (composés parents du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; TCPy) pourraient être associées au risque d'endométriase. Onze substances actives ou leurs métabolites appartenant à des familles autres que celle des organochlorés, ont été dosées chez 619 femmes en âge de procréer dans les États de l'Utah et de Californie. L'association a été étudiée chez 594 femmes ayant eu une laparoscopie ou laparotomie (cohorte « opérée », n = 471) ou une IRM pelvienne (cohorte en population, n = 123), sur la période 2007-2009. Les deux cohortes étaient appariées sur l'âge et le lieu de résidence. Les critères d'inclusion étaient les suivants : pas d'antécédent d'endométriase chirurgicalement visualisable, pas de traitement hormonal par injection au cours des deux années précédentes, pas d'allaitement au cours des 6 derniers mois, pas d'antécédent de cancer. Chez les 471 femmes de la cohorte « opérée » ayant eu une laparoscopie ou une laparotomie, 188 (40 %) ont eu un diagnostic d'endométriase. Les cas étaient catégorisés en 4 groupes de gravité selon la classification de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) : 106 en stade minimal

et 27, 22 et 28 respectivement en stades 2, 3 et 4. Les femmes de la cohorte en population avaient une IRM pour l'évaluation de l'endométriose (meilleure sensibilité pour les stades 3 et 4). Sur les 123 femmes de la cohorte en population ayant eu une IRM pelvienne, 14 (11 %) ont été diagnostiquées avec endométriose. Les composés dosés étaient les suivants : 2-isopropyl-4-méthyl-6-hydroxypyrimidine (IMPy), acide dicarboxylique de malathion (MDA), paranitrophénol (PNP), TCPy, acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (4F3-PBA), acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T), acide *trans/cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (*trans/cis*-DCCA) et acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (*cis*-DBCA). La substance détectée aux concentrations les plus importantes était l'IMPy, suivi de PNP et TCPy. L'IMPy, MDA, PNP, TCPy, 2,4-D et 3-PBA étaient les principaux pesticides/métabolites retrouvés avec une fréquence de détection de 95 à 100 %. Les métabolites d'insecticides pyréthrinoides, dont le 4F3-PBA et le *trans/cis*-DCCA (métabolites de cyfluthrine, fluméthrine, cyperméthrine et perméthrine) et le *cis*-DBCA (un métabolite spécifique de deltaméthrine) étaient détectés dans 47 à 80 % des échantillons, alors que le niveau de détection de 2,4,5-T était seulement de 0,8 %. Les analyses de données étaient restreintes aux analytes avec une fréquence de détection de > 80 % dans tous les échantillons. Il n'y avait pas de différence significative dans la somme des concentrations de ces six pesticides entre les femmes avec ou sans endométriose dans les deux cohortes. Séparément, des concentrations plus élevées de PNP et TCPy étaient retrouvées chez les femmes avec ou sans endométriose dans la cohorte « opérée » par rapport à celle en population. De plus, les femmes témoins avaient des concentrations plus élevées de 3-PBA mais plus faibles d'IMPy ($p < 0,05$) dans la cohorte « opérée » que dans celle en population.

Une augmentation du risque du diagnostic d'endométriose a été constatée chez les femmes dans le 4^e quartile d'exposition à l'IMPy (OR = 1,89 ; IC 95 % [1,12-3,20], pour la cohorte « opérée », $n = 471$) comme pour celles dans le 2^e quartile d'exposition à TCPy (OR = 1,65 ; IC 95 % [1,02-2,69], pour les deux cohortes ensemble, $n = 594$) comparées à celles du premier quartile. Après ajustement des modèles logistiques sur les facteurs de confusion potentiels comme lieu, âge, race/ethnie, parité, revenus de la famille, tabagisme, alcool et créatinine urinaire ($\mu\text{g/g}$), les associations devenaient non significatives statistiquement, mais n'étaient finalement que faiblement atténuées. Les tendances linéaires pour tous les composés selon les quartiles (médiane de la concentration urinaire dans chaque quartile comme variable continue dans le modèle) étaient significatives dans les modèles ajustés dans la cohorte « opérée » et le jeu de données complet.

Les limites de cette étude sont le faible nombre de cas d'endométriose dans la cohorte en population et le fait que les analyses ont été basées sur un seul échantillon urinaire ponctuel, ce qui pose question sur la représentativité des résultats au regard d'une longue période d'exposition.

Données mécanistiques

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer les associations observées dans l'hypothèse d'un rôle causal éventuel des pesticides dans l'endométriose (figure 18.3), et en particulier les organochlorés.

Immunomodulation et inflammation

Corsini et coll. évoquent le rôle immunomodulateur de plusieurs pesticides comme des carbamates (aldicarbe), des organochlorés (chlordane, DDT, DDE, lindane), des herbicides (atrazine), des fongicides (HCB, mancozèbe, pentachlorophénol ou PCP, tributylétain, triphénylétain, zirame), des organophosphorés (chlorpyrifos, malathion) ou des pyréthriinoïdes (Corsini et coll., 2008). Les principales cellules ciblées seraient les cellules NK (atrazine, chlordane, organophosphorés, PCP, tributylétain, zirame), certains lymphocytes T (aldicarbe, organophosphorés, PCP) et les macrophages (voir ci-dessous).

Est évoquée également une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les macrophages (cellules responsables de la phagocytose) localisés à proximité de cellules endométriales ectopiques. Certains pesticides (organophosphorés, organochlorés, bipyridines, pyréthrines, glyphosate) sont connus pour influencer la production d'ERO au niveau macrophagique (Gupta et coll., 2006 ; Astiz et coll., 2009 ; Lushchak et coll., 2009 ; Turkyilmaz et coll., 2016) ; pour rappel, cette production déséquilibrée d'ERO au niveau ovarien pourrait être responsable de phénomènes d'infertilité observés fréquemment en cas d'endométriose. Les espèces réactives de l'azote sont aussi impliquées dans les mécanismes biologiques inhérents à l'endométriose probablement *via* la stimulation de l'angiogenèse (voie de signalisation du NO et stimulation du VEGF) (Asghari et coll., 2018).

Cette évocation d'un dysfonctionnement de nombreuses cellules immunitaires notamment des macrophages permet de rappeler que les endométrioses sont des pathologies inflammatoires. Or, de nombreux pesticides contribuent à l'inflammation et sont donc susceptibles de les favoriser (Asghari et coll., 2018). Ce fait est illustré par une étude de Quaranta et coll. qui ont montré qu'une exposition de cellules mononucléaires périphériques sanguines

normales au p,p'-DDE provoque une diminution d'activité de cellules NK et de production d'IL-1 β et IL-12 (Quaranta et coll., 2006). Dans cette étude utilisant une double approche expérimentale et épidémiologique, les auteurs ont aussi retrouvé une diminution de l'activité cytotoxique de cellules NK du sang périphérique et une diminution de production d'IL-1 β et IL-12 en lien avec la concentration sérique de p,p'-DDE chez des patientes atteintes d'endométriose par rapport à un groupe contrôle. À noter que les faibles effectifs de cette étude (10 cas confirmés par laparoscopie et biopsie *versus* 8 témoins hospitalières ayant subi une laparoscopie pour d'autres indications gynécologiques) rendent les conclusions difficilement interprétables.

Le rôle de l'inflammation dans la pathologie est illustré par deux études récentes sur le fongicide HCB (Chiappini et coll., 2016 ; Chiappini et coll., 2019). Ces auteurs montrent, à l'aide de différents modèles cellulaires (lignée humaine stromale endométriale, cultures primaires de fibroblastes humains d'utérus ou de cellules stromales endométriales humaines) et animal (endomètre de rat) que le HCB lie le récepteur AhR (également le récepteur des dioxines suspectées d'exercer un effet pro-invasif) dans le cytoplasme ce qui provoque la libération et l'activation de la kinase c-Src normalement associée au complexe cytoplasmique du AhR. Src active COX2 et la production de PGE2 ce qui a pour conséquence une augmentation d'activité des métalloprotéinases MMP2 et MMP9. Ces enzymes dégradent la matrice extracellulaire et facilitent ainsi la migration des cellules endométriales (Chiappini et coll., 2016). Dans l'endomètre de rat, l'expression des MMP2 et 9 est aussi augmentée (Chiappini et coll., 2019) ; une exposition à l'HCB, à la dose de 10 mg/kg de poids corporel par gavage (trois fois par semaine pendant 30 jours), augmente l'expression de AhR, de COX2 (suggérant un renforcement du mécanisme précité) et du VEGF, ce qui est cohérent avec les lésions précitées comportant une plus forte densité de vascularisation (stimulée par le VEGF).

Perturbation endocrinienne

Une production accrue d'œstrogènes au niveau des lésions endométriales contribue par la stimulation des récepteurs nucléaires ER, à leur migration et à leur prolifération. Une étude menée sur des cellules primaires humaines endométriales en culture (enrichies à près de 98 % en cellules stromales, et ne contenant quasiment pas de cellules épithéliales) montre que le p,p'-DDE est capable d'augmenter modestement l'activité de l'aromatase à partir de 50 ng/ml (Holloway et coll., 2005). L'implication du système œstrogénique est également suggérée par une étude menée *in vivo* sur des rats (modèle

chirurgical d'endométriose par implantation d'une corne utérine à proximité d'un vaisseau mésentéral) ; les rats après ovariectomie au jour 21 sont exposés à du méthoxychlor, un pesticide pro-œstrogénique. L'œstradiol (en tant que contrôle) et le méthoxychlor favorisent tous deux le développement de l'endométriose tandis que la progestérone provoque une régression de celle-ci (Cummings et Metcalf, 1995). L'endométriose est par ailleurs associée à un état de résistance à la progestérone qui, entre autres, diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (Patel et coll., 2017). Cette hypothèse est concordante avec la répression de l'activité du récepteur de la progestérone par l'ER β .

Toutefois, d'autres pesticides comme le glyphosate sont suspectés de bloquer la synthèse des œstrogènes *via* deux mécanismes : i) une étude montre que le « Roundup », formulation du glyphosate, inhibe l'expression de la protéine StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory*) qui permet le transfert de cholestérol dans la mitochondrie, processus à la base de la synthèse de nombreux stéroïdes (Walsh et coll., 2000) ; ii) une autre étude suggère un blocage de l'aromatase par le glyphosate (Richard et coll., 2005).

Ces deux modes de modulation ne sont toutefois pas nécessairement à opposer dans le processus d'endométriose. Ainsi, l'aromatase et les œstrogènes semblent jouer un rôle important dans les processus de migration et prolifération des tissus endométriaux ectopiques. Ces processus biologiques sont d'ailleurs mis à profit dans les traitements envisagés pour ces pathologies. Mais, dans les endométrioses profondes, les niveaux d'expression des récepteurs nucléaires hormonaux diminuent avec le degré d'infiltration de la lésion, suggérant une moindre contribution de ces hormones.

Au-delà de la perturbation endocrinienne, des atteintes des systèmes de détoxification pourraient aussi être évoquées pour étudier le lien causal entre pesticides et endométriose : ainsi, l'activité de la paraoxonase 1 est diminuée chez les patientes atteintes d'endométriose en comparaison de personnes sans atteinte (Verit et coll., 2008). Or, cette enzyme est une cible des organophosphorés (Medina-Díaz et coll., 2017).

Altérations épigénétiques potentielles

Des altérations épigénétiques endométriales qui pourraient être dues à la présence d'agents environnementaux, sont également évoquées pour expliquer en partie la perturbation endocrinienne. Bien qu'aucune étude ne puisse établir un lien entre une exposition aux pesticides et l'endométriose, de

nombreux pesticides influencent les niveaux de méthylation de certains gènes clés.

Ainsi le niveau de méthylation des promoteurs des facteurs de transcription SF1 (*Steroidogenic factor 1*) et ER β semble fluctuer dans les cellules stromales endométriales. Ceux-ci sont hyperméthylés en condition normale (Bulun, 2009). En cas d'hypométhylation (Xue et coll., 2007b), SF1 activerait l'expression de l'aromatase, qui produirait de l'œstradiol responsable de la stimulation du ER β (lui-même exprimé en plus grande quantité du fait de l'hypométhylation) ce qui provoquerait une activation de la COX2 à l'origine d'une production accrue de PG (par exemple PGE2) qui agirait aussi positivement sur l'activité de l'aromatase. Cette série d'évènements (autoentretenus) aboutirait ainsi à une forte production d'œstradiol à l'origine de la migration de cellules endométriales (Bulun, 2009). Une hypométhylation des promoteurs de l'aromatase (Izawa et coll., 2008) et du ER β (Xue et coll., 2007a) peut être aussi observée dans les cellules stromales endométriales.

Une hyperméthylation peut aussi être observée pour certains gènes à l'origine de modifications phénotypiques majeures pour les cellules endométriales.

Le gène *HOXA10* code un facteur de transcription favorisant le développement de l'endomètre lors de la période éventuelle d'implantation. L'hyperméthylation de son promoteur pourrait être associée à une infertilité car elle réduirait le développement de l'endomètre et les chances d'implantation (Wu et coll., 2005). De même, la diminution de l'expression de l'E-cadhérine, protéine transmembranaire contribuant à l'adhésion entre cellules épithéliales, a été démontrée dans une étude au sein de cellules endométriales du fait d'un traitement par la trichostatine A, un inhibiteur de l'histone déacétylase (Wu et coll., 2007 ; Ballester et coll., 2012a). Ce phénomène semble également associé à une hyperméthylation de son promoteur. Il fait écho aux études montrant que les dioxines (qui peuvent aussi favoriser un stress oxydant) *via* le AhR, diminuent l'expression de l'E-cadhérine par augmentation de l'expression de facteurs transcriptionnels répresseurs comme Snail et Slug qui se lient dans le promoteur de ce gène (Bui et coll., 2009 ; Pierre et coll., 2014 ; Duval et coll., 2017).

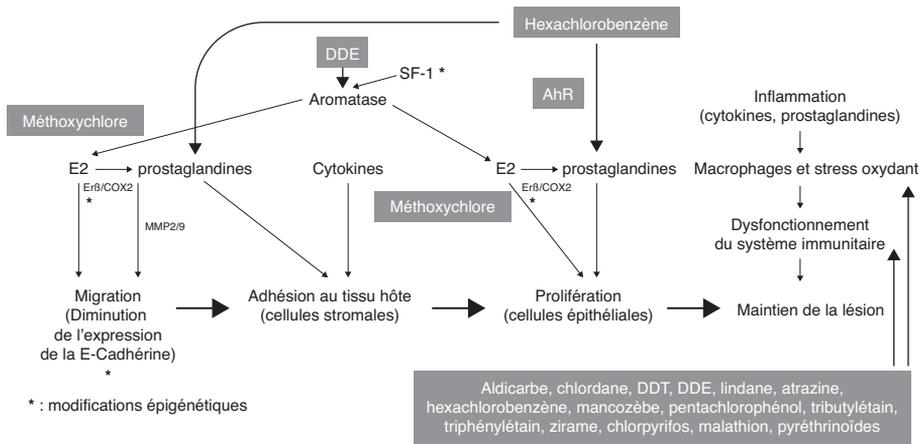


Figure 18.3 : Hypothèses des mécanismes biologiques suggérant un rôle causal ou participatif des pesticides dans l'établissement d'une endométriose via un effet pro-inflammatoire, hormonal ou épigénétique

Conclusion

L'endométriose est une maladie complexe à diagnostiquer, impliquant probablement plusieurs mécanismes physiopathologiques pour expliquer les différents sous-types. Plusieurs hormones (dont les œstrogènes) sont suspectées d'intervenir dans les processus pathologiques à l'origine des endométrioses et il est donc logique de suspecter certains perturbateurs endocriniens comme agents environnementaux étiologiques.

Sur le plan épidémiologique, la méta-analyse de Cano-Sancho et coll. qui a fait l'état des lieux de la littérature pour les pesticides organochlorés concluait à une association entre exposition et endométriose, mais avec un risque de biais important du fait de l'hétérogénéité des études. Une seule étude cas-témoins a porté sur les autres familles chimiques de pesticides et concluait à un lien possible avec le diazinon et chlorpyrifos/chlorpyrifos-méthyl. À notre connaissance, aucune étude prospective n'a été publiée sur pesticides et endométriose à ce jour. Par ailleurs, les témoins sont souvent des femmes présentant également des pathologies liées à la sphère gynécologique où les œstrogènes sont également souvent impliqués.

En revanche, dans la plupart des études, la maladie est très bien définie car les femmes, subissant une intervention chirurgicale, sont diagnostiquées par des techniques de référence. La réalisation d'un diagnostic précis constitue donc possiblement un frein à l'étude de cette pathologie en population générale. Dans une étude préliminaire, George et coll. rapportent une technique

non invasive qui pourrait résoudre cette équation défavorable au diagnostic de la maladie et faciliter la réalisation des études en population générale (George et coll., 2014). La technique repose sur le fait que, pour les cas d'endométriose exprimant le récepteur aux œstrogènes, l'administration d'un analogue d'œstrogène marqué (le 16α -[^{18}F]fluoro- 17β -œstradiol) permet l'imagerie des lésions endométriales par la tomographie par émission de positrons.

Étant donnée la complexité de l'endométriose et le manque de marqueurs adaptés pour des études en population, des études observationnelles de haute qualité méthodologique joueraient un rôle important pour mieux comprendre l'étiologie de l'endométriose.

Sur le plan mécanistique, l'immunomodulation de l'activité cytotoxique des cellules NK ou de la fonction macrophagique (associée à une inflammation) est retrouvée à de multiples niveaux (association clinique et/ou études expérimentales) avec différentes classes de pesticides (dont les organochlorés mentionnés dans les études épidémiologiques). Ces dérégulations expliqueraient à la fois la migration favorisée des cellules endométriales et l'absence d'élimination de celles-ci au niveau des lésions. Comme rappelé précédemment, l'influence des œstrogènes semble essentielle mais avec une complexité qui nécessite probablement de prendre en compte la temporalité d'action de pesticides pro- ou anti-œstrogéniques. Le rôle de l'épigénétique en tant que processus conduisant à des variations d'expressions d'acteurs clés de l'endométriose (aromatase, récepteurs aux œstrogènes...), demeure insuffisamment exploré et pourrait permettre de définir des profils de sensibilité au développement de cette pathologie, qui représente du fait de son sous-diagnostic et des conséquences sociétales qui lui sont associées (invalidité, arrêts de travail...) un problème majeur de santé publique.

Tableau 18.1 : Études sur le lien entre exposition aux pesticides et l'endométriose

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Mesure de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Buck Louis et coll., 2012 États-Unis (Utah et Californie)	<i>Design</i> complexe (cohortes appariées) Étude ENDO (<i>Endometriosis : Natural History, Diagnosis and Outcomes</i>)	Patientes de 18 à 44 ans opérées pour une laparoscopie ou une laparotomie (n = 473), et femmes en population (n = 127) Recrutement en 2007-2009 Appariées sur l'âge et le lieu de résidence	Cohorte « opérée » : visualisation chirurgicale (méthode de référence), typée par examen histologique Cohorte « population » : visualisation IRM (principalement endométriomes ovariens) Classification selon le stade de sévérité par un algorithme	Dosage de 11 pesticides OC dans les échantillons de tissu adipeux (cohorte « opérée ») et de sérum (cohorte « population » et « opérée »)	Âge, antécédent d'allaitement et parité, IMC, tabagisme (cotinine), lipides (dans les modèles sur sérums)	γ -HCH (cohorte « opérée », tissu adipeux) : OR = 1,27 [1,01-1,59] β -HCH (cohorte « population », sérum) : OR = 1,72 [1,09-2,72]
Li et coll., 2020 États-Unis (Utah et Californie)	Idem	Patientes de 18 à 44 ans opérées pour une laparoscopie ou une laparotomie (n = 471), et femmes en population (n = 123), recrutement en 2007-2009 Appariées sur l'âge et le lieu de résidence	Idem	Dosage de 11 pesticides et métabolites OP, pyréthrinoides, herbicides phénoxy dans les échantillons urinaires	Lieu d'inclusion, âge, ethnie, parité, revenu du foyer, tabagisme et consommation d'alcool, créatinine urinaire	IMPY (métabolite du diazinon) dans la cohorte « opérée » : tendance linéaire (p < 0,001) ; OR = 1,72 [0,98-3,00] dans le 4 ^e quartile TCPY (métabolite du chlorpyrifos) : OR = 1,52 [0,92-2,51] dans le 2 ^e quartile (2 cohortes réunies)
Cooney et coll., 2010 États-Unis (New York)	Cas-témoins hospitalières (~transversale)	Patientes de 18 à 40 ans opérées pour une laparoscopie (n = 84) en 1999-2000, 32 cas	Inspection de tout le bassin au moment de l'acte chirurgical Classification selon le stade de sévérité par un algorithme	Dosage sérique de 6 pesticides OC	Lipides totaux du sérum (mg/dl sérum) et tabagisme actuel (oui/non)	Tercile d'exposition le plus élevé <i>versus</i> le plus faible : Fongicides aromatiques : OR ajusté = 5,3 [1,2-23,6] HCB : OR ajusté = 6,4 [1,0-42,8]

Tableau 18.I : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Mesure de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Ploteau et coll., 2017 France (Pays de la Loire)	Cas-témoins hospitalières	Femmes entre 18 et 45 ans, recrutées entre 2013 et 2015 Exclusion : antécédents ou suspicion de cancer, maladies auto-immunes, conditions chroniques Témoins (n = 44) consultant pour d'autres motifs gynécologiques mineurs, appariées sur âge, IMC Cas : endométriose profonde de stades III ou IV (n = 55), dont 26 avec endométriose ovarienne	Diagnostic chirurgical avec confirmation anatomopathologique	Taux de 76 POP (dont dioxines, PCB, PBDE, PBB, HBCD, et pesticides OC) dans le tissu adipeux	Âge, IMC	Endométriose profonde <i>versus</i> témoins (OR ajustés) : HCB : OR = 2,06 [1,20-3,91]* β-HCH : OR = 1,58 [0,94-2,80] <i>trans-nonachlore</i> : OR = 2,21 [1,24-4,28]* Oxychlordanes : OR = 3,22 [1,60-7,70]** Heptachlor : OR = 5,36 [2,44-14,84]*** Dieldrine : OR = 2,71 [1,57-5,11]***
Upton et coll., 2013 États-Unis (Washington)	Cas-témoins en population générale Étude WREN (<i>Women's Risk of Endometriosis</i>)	Femmes entre 18 et 49 ans, dont le 1 ^{er} diagnostic des cas était entre 1996 et 2001 Appariement des témoins sur l'âge (classes de 5 ans) Cas (n = 248) et témoins (n = 538)	Cas confirmés chirurgicalement, éventuellement par histologie	Collecte de sang au moment du questionnaire, 11 pesticides OC ou métabolites	Âge, année de la date de référence, lipides sériques, éducation, ethnicité, tabagisme, et consommation d'alcool	β-HCH : OR = 1,7 [1,0-2,8] et 1,3 [0,8-2,4] dans les 3 ^e et 4 ^e quartiles, relation plus forte avec l'endométriose ovarienne Mirex : OR = 1,5 [1,0-2,2] chez les plus exposées
Porpora et coll., 2009 Italie (Rome)	Cas-témoins hospitalières (~transversale)	Patientes de 18-45 ans opérées pour laparoscopie entre 2002 et 2005 Cas (n = 80) et témoins (n = 78, avec conditions gynécologiques bénignes)	Confirmation par histologie Forme ovarienne (90 %), forme profonde (7,5 %), stades III ou IV (84 %), lésions péritonéales (56 %)	Plusieurs POP dans le sérum, dont le p,p'-DDE et le HCB	Âge, tabagisme, IMC, modification de poids (> 10 kg dans les 5 années précédentes)	Pas d'association avec HCB p,p'-DDE : concentration supérieure chez les cas, OR élevé mais non significatif après ajustement : OR ajusté = 1,54 [0,66-3,58] et 2,14 [0,93-4,93] pour les 2 ^e et 3 ^e terciles d'exposition

Tableau 18.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Mesure de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Lebel et coll., 1998 Canada (Québec)	Cas-témoins hospitalières	Femmes préménopausées de 18-50 ans ayant eu une laparoscopie en 1994 Cas (n = 86) et témoins (n = 70) appariées sur l'indication de laparoscopie	Laparoscopie, Classification des cas* : minime (58 %), légère (31 %), modérée (8 %), ou sévère (2 %)	11 pesticides OC à partir d'échantillons de sang	Âge, IMC, nombre d'enfants, indication de la laparoscopie	Pas d'association mise en évidence
Niskar et coll., 2009 États-Unis (Atlanta)	Cas-témoins hospitalières (~transversale)	Patientes d'une clinique d'assistance à la procréation en 1998-1999 Cas (n = 60) et témoins sans endométriose confirmée ou non par chirurgie (respectivement n = 30 et n = 34)	Laparoscopie, dont biopsie et visualisation	Plusieurs POP dont p,p'-DDE (seul métabolite de pesticide)	Aucun pour le p,p'-DDE	p,p'-DDE (concentration médiane) : 189 000 pg/g de lipides pour les cas et 145 000 pg/g de lipides pour les témoins (différence non significative, p = 0,15)
Tsukino et coll., 2005 Japon	Cas-témoins hospitalières (~ transversale)	Femmes infertiles de 20-45 ans ayant eu une laparoscopie en 1999-2000 Cas (n = 58, stades II-IV) et témoins (n = 81, stades 0-I)	Laparoscopie Stade 0 (n = 59), stade I (n = 22), stade II (n = 10), stade III (n = 23) et stade IV (n = 25)	71 composés OC incluant 13 pesticides ou métabolites mesurés dans le sérum (11, car aldrine et endrine non mesurables)	Lipides, régularité du cycle menstruel (oui/non), durée moyenne des cycles (jours)	Pas d'association mise en évidence

DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène ; HCB : hexachlorobenzène ; HCH : hexachlorocyclohexane ; IMC : indice de masse corporelle ; OC : organochloré ; OP : organophosphoré ; PBB : polybromobiphényles ; PBDE : polybromodiphényléthers ; PCB : polychlorobiphényles ; POP : polluants organiques persistants ; Les intervalles de confiance donnés entre parenthèses sont les intervalles de 95 % ; * p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001

* Selon les critères de l'*American Fertility Society*, 1985

RÉFÉRENCES

- Étude où un lien d'intérêt a été déclaré
- Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, *et al.* Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother* 2018 ; 106 : 163-74.
- ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 817-21.
- Astiz M, de Alaniz, MJ, Marra CA. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009 ; 72 : 2025-32.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, *et al.* Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2897-902.
- Ballester M, Gonin J, Rodenas A, *et al.* Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and colorectal endometriotic tissues express a different profile of nectin-1, -3, -4 and nectin-like molecule 2. *Hum Reprod* 2012a ; 27 : 3179-86.
- Ballester M, Dehan P, Beliard A, *et al.* Role of genetic and environmental factors in the development of endometriosis. *Rev Med Liege* 2012b ; 67 : 374-80.
- Banu SK, Lee J, Speights VO Jr, *et al.* Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 1180-9.
- Bouaziz J, Mashiach R, Cohen S, *et al.* How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: natural language processing of the PubMed database. *Biomed Res Int* 2018 ; 2018 : 6217812.
- Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, *et al.* Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Hum Reprod* 1999 ; 5 : 651-5.
- Brosens I, Campo R, Gordts S. The ovarian endometrioma: pathophysiology, diagnosis and surgery. In : Timmerman D, Deprest JA, Bourne TH, eds. *Ultrasound and endoscopic surgery in obstetrics and gynaecology: A combined approach to diagnosis and treatment*. London, New York : Springer, 2003 : 196-203.
- Buck Louis GM, Chen Z, Peterson CM, *et al.* Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120 : 811-6.
- Buck Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, *et al.* Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 279-85.
- Bui L-C, Tomkiewicz C, Chevallier A, *et al.* Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene* 2009 ; 28 : 3642-51.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 268-79.
- Cai LY, Izumi S, Suzuki T, *et al.* Dioxins in ascites and serum of women with endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 117-26.
- Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, *et al.* Human epidemiological evidence about

the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2019 ; 123 : 209-23.

Chiappini F, Sánchez M, Miret N, *et al.* Exposure to environmental concentrations of hexachlorobenzene induces alterations associated with endometriosis progression in a rat model. *Food Chem Toxicol* 2019 ; 123 : 151-61.

Chiappini F, Baston JI, Vaccarezza A, *et al.* Enhanced cyclooxygenase-2 expression levels and metalloproteinase 2 and 9 activation by Hexachlorobenzene in human endometrial stromal cells. *Biochem Pharmacol* 2016 ; 109 : 91-104.

Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002 ; 48 : 50-6.

Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, *et al.* Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 365-9.

Corsini E, Liesivuori J, Vergieva T, *et al.* Effects of pesticide exposure on the human immune system. *Hum Exp Toxicol* 2008 ; 27 : 671-80.

Cummings AM, Metcalf JL. Effects of estrogen, progesterone, and methoxychlor on surgically induced endometriosis in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1995 ; 27 : 287-90.

Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, *et al.* Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalscience* 2018 ; 12 : 803.

Donnez J, van Langendonck A, Casanas-Roux F, *et al.* Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002 ; 54 Suppl 1 : 52-8 ; discussion 59-62.

Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, *et al.* Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 1014-8.

Duval C, Teixeira-Clerc F, Leblanc AF, *et al.* Chronic exposure to low doses of dioxin promotes liver fibrosis development in the C57BL/6J diet-induced obesity mouse model. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 428-36.

George A, Lefebvre-Lacœuille C, Lacœuille F, *et al.* Ciblage des tissus endométriaux par la 16 α -[18F]fluoro-17 β -œstradiol (PET-[18F]FES): résultats préliminaires dans le diagnostic de l'endométriose. *Médecine Nucléaire* 2014 ; 38 : 439-48.

Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2389-98. •

Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, *et al.* Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2006 ; 13 : 126-34.

Haute Autorité de Santé HAS. *Prise en charge de l'endométriose*. Saint-Denis La Plaine, 2017 [consulté le 15/02/21 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose].

Heilier J-F, Nackers F, Verougstraete V, *et al.* Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 305-12.

Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, *et al.* Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 ; 7 : 611-26.

- Hernandez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochem Pharmacol* 2009 ; 77 : 547-59.
- Hoffman CS, Small CM, Blanck HM, *et al.* Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 : 503-10.
- Holloway AC, Stys KA, Foster WG. DDE-induced changes in aromatase activity in endometrial stromal cells in culture. *Endocrine* 2005 ; 27 : 45-50.
- Izawa M, Harada T, Taniguchi F, *et al.* An epigenetic disorder may cause aberrant expression of aromatase gene in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 1390-6.
- Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 924-8.
- Lai Z-Z, Yang H-L, Ha S-Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 in endometriosis. *Int J Biol Sci* 2019 ; 15 : 2783-97.
- Lebel G, Dodin S, Ayotte P, *et al.* Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 1998 ; 69 : 221-8.
- Li AJ, Chen Z, Lin T-C, *et al.* Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis. *Environ Int* 2020 ; 136 : 105456.
- Lushchak OV, Kubrak OI, Storey JM, *et al.* Low toxic herbicide Roundup induces mild oxidative stress in goldfish tissues. *Chemosphere* 2009 ; 76 : 932-7.
- Matta K, Vigneau E, Cariou V, *et al.* Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multipollutant assessment using machine learning algorithms. *Environ Pollut* 2020 ; 260 : 114066.
- Mayani A, Barel S, Soback S, *et al.* Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 373-5.
- Medina-Díaz IM, Ponce-Ruiz N, Ramírez-Chávez B, *et al.* Downregulation of human paraoxonase 1 (PON1) by organophosphate pesticides in HepG2 cells. *Environ Toxicol* 2017 ; 32 : 490-500.
- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 ; 72 : 560-4.
- Niskar AS, Needham LL, Rubin C, *et al.* Serum dioxins, polychlorinated biphenyls, and endometriosis: a case-control study in Atlanta. *Chemosphere* 2009 ; 74 : 944-9.
- Nisolle M, Alvarez M-L, Colombo M, *et al.* Pathogénèse de l'endométriose. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 ; 35 : 898-903.
- Noble LS, Simpson ER, Johns A, *et al.* Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 174-9.
- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008 ; 1127 : 92-100.
- Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, *et al.* Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2010 ; 43 : 51-4.

Patel BG, Rudnicki M, Yu J, *et al.* Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017 ; 96 : 623-32.

Pierre S, Chevallier A, Teixeira-Clerc F, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor-dependent induction of liver fibrosis by dioxin. *Toxicol Sci* 2014 ; 137 : 114-24.

Ploteau S, Cano-Sancho G, Volteau C, *et al.* Associations between internal exposure levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and deep infiltrating endometriosis with or without concurrent ovarian endometrioma. *Environ Int* 2017 ; 108 : 195-203.

Ploteau S. *Etude du lien entre l'exposition aux polluants organiques persistants et l'endométriose* : École nationale vétérinaire. Nantes. Thèse de doctorat Santé publique, 2016.

Porpora MG, Medda E, Abballe A, *et al.* Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect* 2009 ; 117 : 1070-5.

Porpora MG, Ingelido AM, Di Domenico A, *et al.* Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006 ; 63 : 1361-7.

Pupo-Nogueira A, Oliveira RM de, Petta CA, *et al.* Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 ; 99 : 33-7.

Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, *et al.* Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sci* 2006 ; 79 : 491-8.

Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, *et al.* Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ; 50 : 39-49.

Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, *et al.* Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 716-20.

Salata IM, Stojanovic N, Cajdler-Luba A, *et al.* Gelatinase A (MM-2), gelatinase B (MMP-9) and their inhibitors (TIMP 1, TIMP-2) in serum of women with endometriosis: Significant correlation between MMP-2, MMP-9 and their inhibitors without difference in levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in relation to the severity of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008 ; 24 : 326-30.

Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, *et al.* Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15539.

Shafir AL, Farland LV, Shah DK, *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ; 51 : 1-15.

Simsa P, Mihalyi A, Schoeters G, *et al.* Increased exposure to dioxin-like compounds is associated with endometriosis in a case-control study in women. *Reprod Biomed Online* 2010 ; 20 : 681-8.

- Symons LK, Miller JE, Kay VR, *et al.* The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med* 2018 ; 24 : 748-62.
- Trabert B, Peters U, de Roos AJ, *et al.* Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr* 2011 ; 105 : 459-67.
- Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, *et al.* Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. *Environ Res* 2005 ; 99 : 118-25.
- Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, *et al.* Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 ; 199 : 164-8.
- Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, *et al.* Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 687-93.
- Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, *et al.* A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 707-10.
- Upton K, de Roos AJ, Thompson ML, *et al.* Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. *Environ Health Perspect* 2013 ; 121 : 1319-24.
- Varma R, Rollason T, Gupta JK, *et al.* Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004 ; 127 : 293-304.
- Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, *et al.* Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med* 2019 ; 17 : 3267-81.
- Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 100-4.
- von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, *et al.* Epidemiology of endometriosis in France: a large, nation-wide study based on hospital discharge data. *Biomed Res Int* 2016 ; 2016 : 3260952.
- Walsh LP, McCormick C, Martin C, *et al.* Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 769-76.
- Wen X, Xiong Y, Qu X, *et al.* The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies. *Gynecol Endocrinol* 2019 ; 35(8) : 645-50.
- Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo S-W. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. *Reproductive Sciences* 2007 ; 14 : 374-82.
- Wu Y, Halverson G, Basir Z, *et al.* Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 371-80.

Xue Q, Lin Z, Cheng Y-H, *et al.* Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biology of Reproduction* 2007a ; 77 : 681-7.

Xue Q, Lin Z, Yin P, *et al.* Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007b ; 92 : 3261-7.

Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1244-56.

Zondervan KT, Becker CM, Koga K, *et al.* Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018 ; 4 : 9.