

Santé de la Femme, les avancées en recherche - 2^{ème} édition

Endométriose - Cancer du sein et polluants

Rencontre chercheurs-associations-grand public

Mairie de Lyon 7^{ème} - 5 Octobre 2023

La deuxième édition des rencontres "Santé de la Femme" s'est tenue le 5 octobre à Lyon dans le cadre des rencontres Chercheurs-Associations-Grand public organisées par la délégation régionale Inserm AuRA, en partenariat cette fois-ci avec la mairie du 7^{ème} arrondissement de Lyon et Madame Aurélie Gries, adjointe déléguée à la petite enfance, aux associations et à la promotion de la santé.

Cinq associations de patients ont tenu des stands d'information pour les 90 participants à cette rencontre : Europa Donna Lyon (cancer du sein, dans le cadre d'Octobre Rose), Association Hope et association Entre Terre et Ciel (soutien aux femmes après un cancer), EndoMind et Endo France, deux associations dédiées à l'endométriose.

Deux thématiques étaient au programme : Le **Cancer du sein et les polluants** d'une part avec l'intervention de Véronique Maguer-Satta, Docteur en Biologie, chercheuse CNRS au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm, CNRS, Centre Léon Bérard) et l'**endométriose** d'autre part, avec l'intervention de Axelle Brulport, Docteur en Biologie, chercheuse Inserm au laboratoire LabTAU (Inserm U1032/ Université Lyon1 / Centre Léon Bérard).

PARTIE 1 : ENDOMETRIOSE

Endométriose, que sait-on de la maladie ? Quelles pistes pour la recherche ?

Axelle Brulport, Docteur en Biologie, chercheuse Inserm, laboratoire LabTAU (Inserm U1032/ UCB Lyon1 / Centre Léon Bérard). Contact : axelle.brulport@inserm.fr

L'**endométriose** est une pathologie invalidante qui se caractérise par une implantation d'un tissu semblable à l'endomètre **en dehors de l'utérus**. La physiopathologie de cette maladie hormono-dépendante est mal connue.

Aspects anatomiques de l'endométriose

Des lésions d'endométriose se retrouvent fréquemment au niveau de l'appareil reproducteur (trompes, ovaires, ligaments utéro-sacrés, face postérieure de l'utérus, ...) et à proximité (vessie, cavité abdominale, intestins) mais également à distance comme sur le diaphragme ou au niveau de poumon. Plus surprenant, de l'endomètre a été retrouvé au niveau du cerveau, à l'œil ou encore sur la peau à l'extrémité d'un doigt, suggérant que des cellules endométriales empruntent les circulations sanguines ou lymphatiques pour s'implanter à très longue distance de leur emplacement d'origine.

Les théories sur l'origine de la maladie

Les causes de l'endométriose ne sont pas clairement établies. De nombreuses théories existent pour expliquer l'origine de la maladie, réparties en deux groupes, les origines utérines et les origines extra-utérines.

1- Théories des origines utérines

- **Théorie du reflux menstruel** : au lieu de s'évacuer normalement par le vagin, du sang de règles remonterait par l'utérus et les trompes de Fallope pour arriver dans la cavité péritonéale où les cellules de l'endomètre pourraient s'implanter et se développer. Ce phénomène physiologique existe chez plus de 90% des femmes et seulement 10% développent de l'endométriose. Cette cause ne suffit donc pas pour élucider l'origine de la maladie. De plus, cette théorie commune n'explique pas les lésions d'endométriose présentes en dehors de la cavité péritonéale.

- **Théorie « métastatique »** : cette théorie repose sur la possibilité d'une dissémination de cellules de l'endomètre par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques, telle une « métastase » non-cancéreuse. Cette théorie pourrait expliquer les lésions dans les zones lointaines de l'utérus.
- **Théorie de l'agression/réparation tissulaire (TIAR en anglais)** : Un microtraumatisme utérin, lié à une contraction intensifiée des cellules musculaires utérines entretenue par une surproduction d'œstrogènes et une inflammation locale, affecterait la jonction endomètre utérin/myomètre et induirait une desquamation accrue et une dissémination de fragments d'endomètre.

2- Théories des origines extra-utérines

- **Théorie de la métaplasie cœlomique** : Cette théorie repose sur la possibilité de transformation de cellules du péritoine en cellules endométriales. Les formes les plus courantes d'endométriose pourraient être expliquées par cette théorie mais pas les lésions à distance.
- **Théorie des restes embryonnaires** : Des restes de tissus embryonnaires, à l'origine des organes reproducteurs dans l'embryon, pourraient se différencier en lésion d'endométriose.
- **Théorie de l'induction** : Cette hypothèse suggère qu'un tissu pourrait se différencier en un autre (en lésion d'endométriose dans notre cas) sous l'influence de facteurs déclencheurs non identifiés à ce jour.
- **Théorie du recrutement de cellules souches de l'endomètre** : Des cellules souches présentes dans différents tissus pourraient, sous l'influence des hormones, former des lésions d'endométriose.

L'origine de l'endométriose est probablement **une combinaison de ces différentes théories**, combinaison qui peut varier en fonction des patientes.

L'endométriose en chiffres

L'endométriose touche 10% des femmes en âge d'avoir des enfants: règles douloureuses, infertilité sont les symptômes qui poussent le plus souvent à consulter. Il faut en moyenne 7 ans pour avoir un diagnostic. Environ 70% des patientes ont des douleurs chroniques invalidantes dues à leur endométriose et 40% des patientes infertiles présentent des lésions d'endométriose. A ce jour, il n'y a aucun traitement curatif pour guérir définitivement l'endométriose, soulignant la grande nécessité de poursuivre les travaux de recherche sur cette pathologie.

L'endométriose : un syndrome plus qu'une maladie

Parmi les signes typiques de l'endométriose, on trouve des douleurs variables et multiples : des **douleurs abdominales ou pelviennes chroniques** chez 30 à 80% des femmes, **des douleurs lors des règles**, ou dysménorrhées, présentes chez 50 à 90% des patientes, qui constituent un des symptômes les plus précoces de l'endométriose. 15 à 55% des patientes ressentent des **douleurs lors des rapports sexuels** (dyspareunie). En plus de ces symptômes douloureux, des **symptômes digestifs ou urinaires** peuvent être observés, de même qu'une **fatigue** ou même des épisodes de dépression.

L'endométriose est une maladie invalidante qui altère la qualité de vie de la femme et du couple, au niveau physique, psychique et social. Elle peut affecter la fertilité.

A noter qu'il n'y a pas forcément de corrélation entre l'importance des lésions d'endométriose et l'intensité des symptômes. 20 à 25% des endométrioses sont même asymptomatiques.

Les traitements palliatifs de l'endométriose, hors désir de grossesse, sont en première intention l'**hormonothérapie**, notamment les progestatifs, avec prise en charge de la douleur. La **chirurgie** arrive en **dernier recours**, en complément de l'hormonothérapie, si celle-ci n'est pas assez efficace seule.

La recherche sur l'endométriose

Les recherches dans le domaine de l'endométriose s'orientent dans selon 4 axes : l'épidémiologie (recherche et analyse des différents facteurs conditionnant une maladie dans une population), la recherche fondamentale pour comprendre la maladie, la recherche clinique et les recherches pour

améliorer la qualité de vie, en lien avec l'éducation thérapeutique du patient. Ces travaux dans leur ensemble visent à mieux connaître la maladie pour mieux la diagnostiquer et mieux la traiter.

1-La recherche clinique

- **Thérapie hormonale**

La première ligne de traitement de l'endométriose est l'hormono-thérapie avec des progestatifs.

En seconde ligne de traitement, les agonistes de la Gonadotropine Releasing Hormone ou GnRH (aussi appelé LH-RH). Ces agonistes permettent de créer une ménopause artificielle. Les effets secondaires sont importants et ces traitements ne peuvent être utilisés que sur de courtes durées.

Plus récemment sont arrivés sur le marché des antagonistes de la GnRH mais ceux-ci ne sont pas disponibles en France pour le moment.

- **Développement de la chirurgie mini-invasive**

Des techniques moins invasives que la chirurgie classique sont développées, à Lyon notamment. L'une d'entre elles est réalisée par ultra-sons haute intensité (HIFU) pour traiter les lésions d'endométriose au voisinage du rectum (voir le compte rendu « Santé de la Femme 1^{ère} édition » ici <http://tinyurl.com/3v38bwpv>). L'endométriose pariétale (sur la paroi abdominale) peut être traitée par radiofréquence ou cryo-ablation. Enfin une sclérose par alcoolisation des endométriomes (kystes) peut être réalisée par voie vaginale.

- **Une prise en charge pluridisciplinaire**

Le traitement de l'endométriose fait désormais appel à une équipe pluridisciplinaire composée de gynécologues, radiologues, algologues (médecin de la douleur), kinésithérapeutes, ostéopathes, professeurs d'activités physiques adaptées, psychologue, sophrologues, sexologues, etc.....

Trois **centres expert de l'endométriose** se trouvent aux **Hospices Civiles de Lyon**, Service Gynécologie et Obstétrique, à l'hôpital de de La Croix Rousse (Pr G. Dubernard), à l'hôpital Femme-Mère-Enfants (Dr C-A Philip) et à l'hôpital Lyon- Sud (Pr F. Golfier).

2-La recherche fondamentale

Les travaux de recherche que souhaite développer Axelle Brulport ont pour but d'explorer le stade d'initiation de la maladie ainsi que ses causes.

Quels sont les **acteurs locaux à l'origine des lésions** ? Les différentes théories sur l'origine de l'endométriose présentées plus haut ont décrit les différentes cellules possiblement impliquées dans l'initiation des lésions d'endométriose. Le rôle potentiel des cellules du péritoine (membrane qui tapisse la cavité péritonéale et enveloppe les différents organes), des cellules de l'endomètre et des cellules souches sera plus particulièrement étudié. L'étude des facteurs locaux, tels que des dysfonctionnements immunitaires, des variations de prolifération, vascularisation ou de mort cellulaire, qui peuvent favoriser les lésions d'endométriose sera également nécessaire. Enfin, des causes internes (aspects génétiques et épigénétiques de la maladie, rôle du microbiote) et externes (expositions environnementales au sens large) devront aussi être analysées pour, peut-être, découvrir les origines de la maladie.

A côté de cela, le stade chronique de la maladie sera pareillement exploré.

L'ensemble de ces recherches, tant cliniques que fondamentales, combinées à l'éducation thérapeutique et à une prise en charge adaptée, vise à améliorer la qualité de vie des personnes souffrant d'endométriose.

3- Perspectives et pistes de travail pour les recherches futures sur l'endométriose

- **Modèles expérimentaux de l'endométriose et accès aux échantillons**

Les menstruations ou règles sont une particularité de l'espèce humaine et de certains primates non humains. Les rongeurs, modèles usuels de recherche en biologie, n'ont pas de menstruations ce qui rend difficile leur utilisation.

A l'heure actuelle, le Dr Brulport cherche à mettre en place un modèle cellulaire, basé sur le **don d'endomètre humain** issu de pièce chirurgicale cédée pour la recherche après accord de la patiente. Un tel modèle, constitué des différents types cellulaires présents au niveau de l'endomètre, permettrait d'avancer sur des hypothèses de recherche fondamentale mais aussi de tester certains médicaments.

- **Une recherche pluridisciplinaire**

Le champ d'investigation dans le domaine de l'endométriose est très vaste et fait appel à **plusieurs spécialités biologiques et médicales**. Pour ces raisons, une coopération entre plusieurs champs disciplinaires, notamment la cancérologie, la biologie du développement, les neurosciences ou l'épigénétique, semble nécessaire pour faire avancer plus vite la recherche.

- **Mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie**

L'**hétérogénéité** de la maladie et le long délai avant le diagnostic d'endométriose ne facilitent pas la synthèse de données fiables sur la maladie. Les patientes souffrant d'endométriose pourraient éventuellement être regroupées en catégorie selon le type de leur maladie afin d'avoir des données plus homogènes. Les très jeunes patientes par exemple n'ont probablement pas les mêmes lésions que des patientes à un stade déjà chronique et avancé de la maladie. Le **recours aux technologies digitales**, avec l'utilisation d'algorithmes en intelligence artificielle, offrira de nouvelle opportunité pour progresser sur l'épidémiologie de la maladie.

- **Diagnostic et traitements**

A ce jour, l'imagerie médicale est la technique de référence pour le diagnostic de l'endométriose. Pour traiter au plus tôt la maladie, il faudrait pouvoir disposer de **marqueurs précoces de diagnostic**, accessibles très facilement. Des molécules, candidats biomarqueurs sont à l'étude, d'autres sont recherchés. Des tests salivaires de l'endométriose sont en développement avec des résultats préliminaires intéressants (signature par des microARN de la maladie), les recherches devront se poursuivre pour valider les premiers résultats. La Haute Autorité de Santé (HAS) a reconnu le caractère innovant d'un test salivaire (Endotest), qui pourrait être une alternative à la coelioscopie. Ce test pourra être utilisé sous certaines conditions mais la HAS souhaite disposer de données cliniques supplémentaires avant de se prononcer pour son remboursement.

Les traitements de référence de l'endométriose sont actuellement hormonaux, avec ou sans chirurgie. Dans l'avenir, **d'autres médicaments non-hormonaux** pourraient être découverts pour cibler différemment la maladie. La recherche dans le domaine de l'endométriose a un champ d'investigation très important et très vaste pour apporter des solutions à ce **problème de santé publique** qui, rappelons-le, affectent 10% des femmes.

Un grand MERCI à Axelle Brulport pour la clarté de son exposé et le partage d'information au cours de cette soirée. Ce sujet d'actualité a suscité des questions et des échanges soutenus avec le public présent. Merci également aux associations de patients qui étaient présentes à la soirée et qui ont aussi informé les participants. Nous vous donnons RDV pour une troisième édition « Santé de la Femme » en 2024.

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, Relations avec les Associations, délégation Inserm AuRA

Relecture et corrections: Axelle Brulport