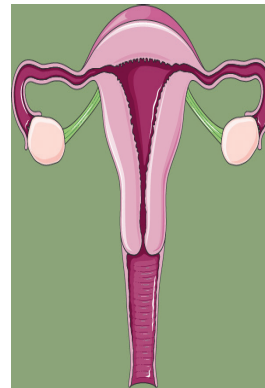


Des pistes de réflexion pour la recherche sur l'endométriose en France

Jean Rosenbaum¹, Nicolas Bourdel², Saadi Khochbin³, Marina Kvaskoff⁴, Sachiko Matsuzaki⁵, Fatima Mechta-Grigoriou⁶, Nicola Pluchino⁷, Olivier Sandra⁸, Daniel Vaiman⁹

► L'endométriose est une maladie chronique dans laquelle des lésions ressemblant à du tissu endométrial se retrouvent hors de l'utérus, principalement dans la cavité abdomino-pelvienne. Cette maladie pourrait toucher 10 % des femmes en âge de procréer. Elle est à l'origine d'une importante altération de la qualité de vie et d'un coût majeur pour le système de santé. Peu d'équipes de recherche sont mobilisées sur ce sujet, et la physiopathologie de la maladie reste mal comprise. Nous proposons dans cet article des pistes de réflexion pour la recherche sur l'endométriose en France, fondées notamment sur la mobilisation de communautés scientifiques connexes (notamment celles impliquées dans la recherche sur le cancer, la biologie du développement, l'épigénétique, les neurosciences). ◀



¹Inserm, Institut thématique « Biologie cellulaire, développement, évolution », Paris, France.

²Service de chirurgie gynécologique, CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France ; EnCoV, IP, UMR 6602 CNRS, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

³CNRS UMR 5309, Inserm,

U1209, Université Grenoble Alpes, *Institute for Advanced Biosciences*, F-38700 Grenoble, France

⁴Université Paris-Saclay, UVSQ, Université Paris-Sud, Inserm, Gustave Roussy, Équipe Exposome et hérédité, CESP, F-94805, Villejuif, France.

⁵CHU Clermont-Ferrand, Chirurgie Gynécologique. Université Clermont Auvergne, Institut Pascal, UMR6602, CNRS/UCA/SIGMA, Clermont-Ferrand, France.

⁶Laboratoire Stress et cancer, Institut Curie, Inserm, U830, Université PSL, équipe labélisée par la ligue nationale contre le cancer, 75248, Paris, France.

⁷Département d'obstétrique et gynécologie, Hôpital universitaire de Genève, Genève, Suisse.

⁸Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France ; École nationale vétérinaire d'Alfort, BREED, 94700, Maisons-Alfort, France.

⁹Université de Paris, Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104, 24 rue du Faubourg St Jacques, 75014, Paris, France.

jean.rosenbaum@inserm.fr

La prévalence de l'endométriose est difficile à estimer. Son diagnostic formel requiert une expertise de pointe et certains cas sont asymptomatiques. On estime cependant que la maladie atteint 10 % des femmes en âge de procréer, soit environ 190 millions de femmes dans le monde [1] et 1,5 million en France. Les implants d'endométriose, ces tissus qui se développent hors de l'utérus, répondent aux hormones du cycle menstruel. Ils saignent comme ils le feraient dans l'utérus, ce qui peut induire des lésions tissulaires, des adhérences entre organes et une inflammation importante. Les symptômes incluent, en particulier, des douleurs et une fatigue chronique. Les cas asymptomatiques sont souvent découverts à l'occasion de l'investigation d'une hypo-fertilité, dont l'endométriose est l'une des principales causes. La maladie est associée à une mauvaise qualité de vie [2] et à un risque majoré de maladies chroniques : cancer, maladies auto-immunes ou maladies cardiovasculaires [3, 4]. Le coût pour le système de santé est très élevé ; il est estimé en France à 10 milliards d'euros par an [5].

L'endométriose est d'une grande hétérogénéité. Celle-ci peut être évaluée à plusieurs niveaux [6] :

Cliniquement, elle est stratifiée selon deux classifications : la première, celle de l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) [7], propose un score qui distingue quatre stades, de minime (stade I) à grave (stade IV) selon la taille des lésions, leur localisation et l'étendue des adhérences ; une seconde différencie trois catégories : l'*ovarian endometrioma* ou endométriome ovarien (OMA), la *superficial endometriosis* (SPE) ou endométriose superficielle, caractérisée par des lésions de moins de 5 mm de profondeur, et la *deep endometriosis* (DE) ou endométriose profonde présentant des lésions plus profondes.

Vignette (© Servier Medical Art).

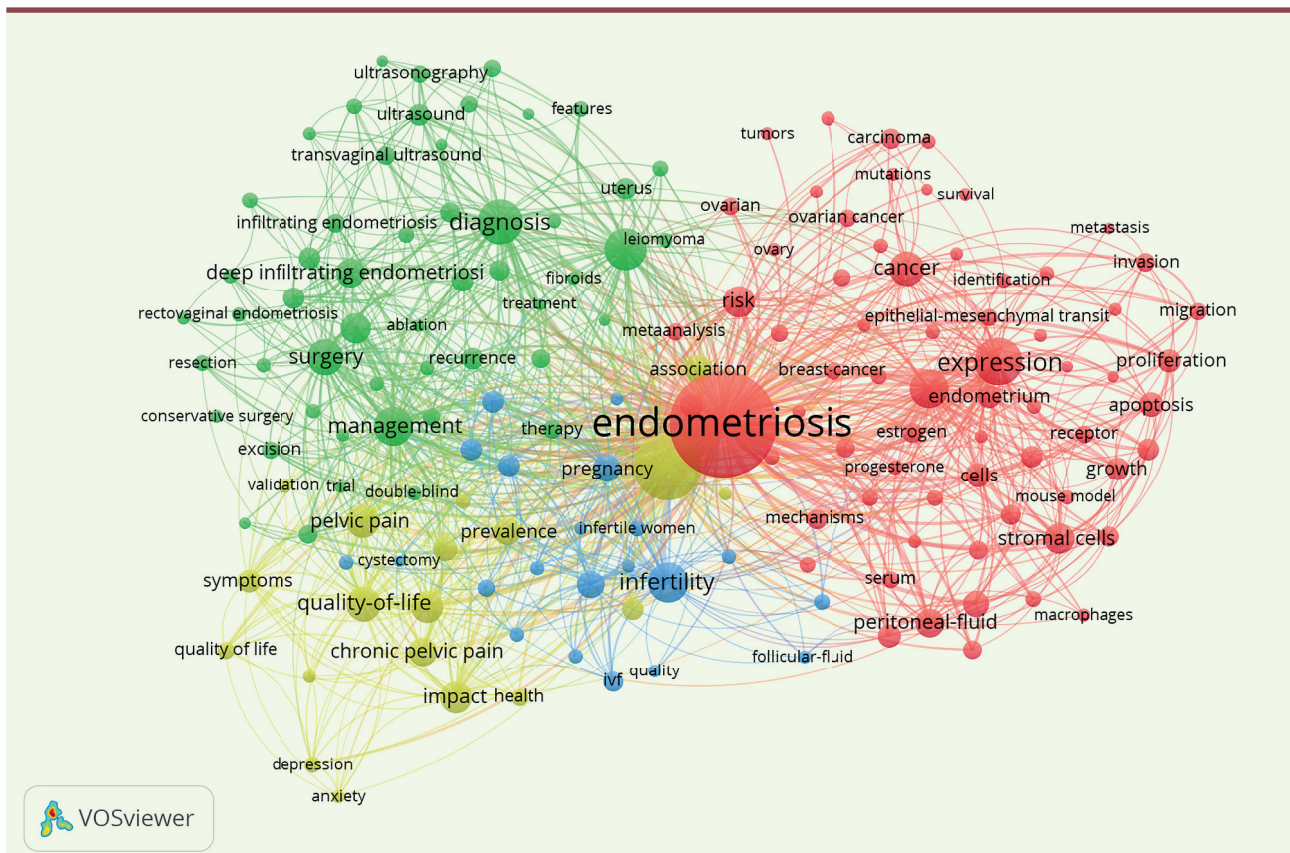


Figure 1. Mots-clés dans le champ de l'endométriose. La recherche « endometriosis OR adenomyosis » a été utilisée pour identifier toutes les publications (articles originaux et revues) au cours de la période 2017-2021 à partir de la base de données *Web of Science*. Les 6 213 publications ainsi identifiées ont été alors analysées à l'aide du logiciel VosViewer (<https://www.vosviewer.com>) en ne retenant que les mots-clés apparaissant au moins 50 fois. L'analyse a identifié quatre groupes principaux de mots-clés : « biologie, recherche » en rouge ; « épidémiologie, qualité de vie » en jaune ; « fertilité » en bleu ; « prise en charge diagnostique et thérapeutique » en vert. La taille des cercles est un indicateur du nombre de publications concernant le mot-clé ; plus la distance entre deux mots-clés est faible, plus le nombre de co-occurrences de ces mots-clés est élevé.

Les symptômes. Ils sont très variables d'une patiente à l'autre, et relativement indépendants de l'extension des lésions.

La progression des lésions, comme la réponse aux traitements sont aussi très variables.

Il peut également exister chez une même patiente des hétérogénéités histologique, cellulaire, génétique, épigénétique, intra- et/ou inter-lésionnelle.

Les causes et la physiopathologie de l'endométriose sont mal connues. L'hypothèse la plus classique est celle d'un reflux menstruel qui aboutirait à la régurgitation de fragments d'endomètre dans le péritoine. Un tel reflux est présent chez près de 90 % des femmes mais d'autres facteurs contribuent à l'apparition des lésions endométriales. La découverte de mutations d'oncogènes, fréquentes dans les lésions d'endométriose, a suggéré que ces lésions pouvaient se développer à la faveur d'avantages sélectifs acquis [8]. D'autres théories font appel à une métaplasie péritonéale ou à des cellules souches provenant de l'endomètre ou de la moelle osseuse.

La prise en charge, comme les études cliniques et fondamentales sur l'endométriose, touchent à de très nombreux champs thématiques (Figure 1). La Haute autorité de santé (HAS) a établi des recommandations, mises à jour en 2017¹, pour la prise en charge clinique des patientes. Mais, en France, aucune stratégie de recherche sur l'endométriose n'a été développée. Une telle stratégie, aboutissant à définir des priorités de recherche, a pourtant été proposée au Royaume Uni [9] et en Australie². Un consortium international (dont la France est absente) a aussi publié des recommandations qui sont régulièrement mises à jour [10].

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/pris_en_charge_de_lendometriose_-_argumentaire.pdf

² <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-action-plan-for-endometriosis.pdf>

Des questions pour une approche de l'endométriiose

Nous avons identifié des domaines pour lesquels la France avait des atouts certains pour développer une recherche sur l'endométriiose, mais ceux-ci ne sont pas pleinement utilisés pour le moment.

L'accès aux échantillons

En l'absence de modèles expérimentaux pertinents, l'utilisation d'échantillons provenant de patientes reste un point important. Mais l'accès à ces échantillons reste difficile : il est en effet nécessaire que les chercheurs puissent y accéder, par des méthodes simples et efficaces, en particulier ceux qui ne sont pas directement impliqués dans le domaine.

L'interdisciplinarité

Une approche interdisciplinaire semble indispensable. Celle-ci permettrait en effet un transfert rapide des innovations de la recherche fondamentale à la recherche translationnelle et aux soins. En France, aucune équipe de recherche labélisée ne consacre toute son activité à l'endométriiose. Il existe néanmoins des communautés scientifiques dynamiques qui pourraient être mobilisées (épigénétique, cancérologie, cellules souches, etc.) mais celles-ci ne sont pas actuellement impliquées.

Les modèles expérimentaux

In vitro, les modèles récemment développés tels que les modèles en 3 dimensions, comme les organoïdes dérivés de tissu prélevé chez des patientes, apparaissent prometteurs pour les études de l'endométriiose [11]. Ces modèles manquent néanmoins de reproductibilité, et demandent à être plus sophistiqués avec l'inclusion de cellules stromales, d'un flux vasculaire (par microfluidique), et l'utilisation d'autres composants (avec les organoïdes sur puce, ou *organoids on a chip*). *In vivo*, une caractéristique majeure de l'endométriiose est son association avec la menstruation. Celle-ci n'est présente que chez l'homme et certains primates non humains (PNH). Mais l'utilisation de ces modèles pour la recherche pose de nombreux problèmes éthiques et techniques. Identifier des modèles alternatifs est donc un véritable défi. Jusqu'à présent, les efforts de recherche ont surtout porté sur les rongeurs chez lesquels sont greffés du tissu utérin ayant été prélevé à des rongeurs ou à des patientes [12] (→).

(→) Voir le Forum de H. Hardin-Pouzet et S. Morosan, *m/s* n° 5 mai 2019, page 479

L'enjeu porte désormais sur le développement de modèles animaux permettant de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la dissémination et la résorption des lésions. Ceux-ci permettraient également de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Épidémiologie de l'endométriiose

L'un des défis majeurs pour la recherche est de pouvoir préciser la prévalence de l'endométriiose et son incidence. Cela permettrait une meilleure vision de la population touchée et de suivre l'évolution de

l'incidence de la maladie avec le temps. Les études portant sur les facteurs de risque de l'endométriiose ont été confrontées à de nombreux problèmes méthodologiques, principalement liées à la maladie et à ses différents aspects cliniques. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie (7 ans en moyenne [13]), peut également être source de biais avec une possible interprétation inverse des causes initiales, en particulier pour les facteurs de risque dont l'identification repose, en fait, sur une information rétrospective. La recherche sur l'endométriiose nécessiterait ainsi une définition des cas identifiés, une sélection de groupes, cas et groupes témoins, et la considération des biais de diagnostic et de causation inverse. Des recherches seront nécessaires pour les cas intervenant tôt dans la vie. En effet, quels sont les phénotypes de ces jeunes patientes ? Quels facteurs sont associés à la progression de la maladie ? La population adolescente est ainsi une cible privilégiée pour ces études [14].

Les grands défis à relever sont donc :

- Déterminer la prévalence et l'incidence réelles de l'endométriiose ;
- Identifier ses facteurs de risque ;
- Définir les sous-types de la maladie afin de comprendre les mécanismes conduisant à la maladie et permettre un diagnostic et un traitement qui soient personnalisés ;
- Comprendre l'histoire naturelle de la maladie ;
- Identifier des groupes à risque de comorbidités et de maladies chroniques.

Hétérogénéité de l'endométriiose

L'endométriiose est très hétérogène, que ce soit au niveau macroscopique ou aux niveaux cellulaire, histologique, génétique et épigénétique. Cette diversité de phénotypes a des conséquences importantes, en termes de symptômes, de réponse aux traitements, et de progression des lésions. L'étude de l'hétérogénéité cellulaire est désormais possible, grâce à des techniques qui permettent d'analyser individuellement chaque cellule aux niveaux transcriptomique et épigénétique, et grâce à des méthodes de transcriptomique et de protéomique spatiales (intégrant l'information de localisation spatiale des cellules à leur identité moléculaire spécifique). Des outils bioinformatiques et mathématiques permettent également la déconvolution de signaux multiples de natures distinctes, pour l'intégration de ces données complexes, afin de définir des acteurs moléculaires et des voies de signalisation définissant chacune des populations.

L'ensemble de la niche cellulaire constituant l'endométrie, qui ne se limite pas aux cellules épithéliales glandulaires, mais à laquelle participe le microenvironnement composé de cellules immunitaires et stromales, nécessitera aussi d'être appréhendé. Il sera en effet important de définir les sous-populations immunitaires et stromales des lésions et de les comparer aux cellules endométriales eutopiques. Une telle étude pourrait, comme cela a été le cas pour le cancer [15], permettre de comprendre la physiopathologie de la maladie.

Génétique de l'endométrie

Les études réalisées sur des patientes apparentées permettent d'évaluer l'héritabilité de l'endométrie à environ 50 % [16]. Cette contribution génétique à la maladie, importante, est cependant mal comprise. Une première étape permettant d'élucider ce lien génétique est donc d'établir une liste exhaustive de gènes dont des variants expliqueraient le développement d'une endométrie. Les études réalisées à ce jour reposent essentiellement sur deux approches :

- l'analyse de variants localisés dans ou à proximité de gènes candidats. Une méta-analyse a en effet identifié 11 variants, retrouvés dans 10 gènes, qui seraient favorisants [17]. Le risque relatif induit par chaque variant est cependant inférieur à 1,4 et, ensemble, ils n'expliquent que moins de 5 % de la variance génétique de l'endométrie malgré les 35 022 cas examinés et les 181 760 cas témoins ;
- la recherche de gènes de prédisposition familiale *via* l'analyse d'exomes. La limite majeure de cette approche, qui vise à identifier des variants rares et délétères, est l'identification de mutations hétérozygotes dont l'implication étiologique n'est pas déterminée, ce qui conduit à la mise en évidence de gènes candidats suspects, mais dont le rôle n'est pas démontré.

En regard de ces manques d'information, nous proposons de promouvoir des approches de type GWAS (*genome-wide association study*) qui incluraient des patientes bien caractérisées cliniquement, et des sujets témoins, avec une approche de séquençage d'exomes qui permettrait une classification génétique des patientes. Nous proposons également de valider les variants génétiques qui auront été identifiés par d'autres techniques, comme l'analyse de cellules uniques ou l'édition génique. Plusieurs études ont montré de façon inattendue, dans des échantillons provenant de femmes atteintes d'endométrie, une fréquence élevée de mutations somatiques (activatrices ou inactivatrices) de gènes classiquement associés au cancer (*KRAS*, *PIK3CA*³, *ARID1A*⁴) [18, 19] (→).

De nouvelles études pourraient donc permettre de mieux comprendre l'aspect oxymorique de l'endométrie, considérée comme une métastase qui serait bénigne.

(→) Voir la Nouvelle de D.J. Birnbaum *et al.*, *m/s* n° 12, décembre 2010, page 1040

³ Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha.

⁴ AT-rich interactive domain-containing protein 1A.

Épigénétique et endométrie

Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle déterminant dans l'expression des gènes. Des altérations de l'épigénome, et donc du transcriptome, ont été identifiées dans l'endométrie [20], mais leurs causes et leurs conséquences possibles n'ont été que rarement étudiées. Comment cette régulation épigénétique, qui maintient l'endomètre dans son identité, n'a pas assuré son rôle, et comment un nouvel état d'expression génique, alors pathologique, est apparu, restent à déterminer. Beaucoup d'informations peuvent être obtenues à partir des études de type « omics » déjà existantes, et grâce à la biologie systémique, qui intègre des données « multi-omics » pour générer des hypothèses. La technique fondée sur l'analyse de cellules uniques devrait également permettre de comprendre la complexité de la physiopathologie de la maladie.

Un grand nombre de petites molécules modulent les mécanismes épigénétiques. De nouvelles approches thérapeutiques peuvent être ainsi envisagées, comme cela a été suggéré dans l'une des rares études mécanistiques réalisées dans le domaine. Cette étude montre en effet que l'inactivation de *ARID1A*, due à une mutation associée aux formes profondément invasives de l'endométrie, favorise l'action de l'histone acétyltransférase p300 sur le gène codant la serpine 1, amplifiant l'expression de la protéine et l'invasion cellulaire. L'inhibition de p300 dans des cellules endométriales porteuses de la mutation de *ARID1A* permet de bloquer cette amplification [21]. La disponibilité de tels inhibiteurs ouvre ainsi des perspectives thérapeutiques pour ces patientes.

Les autres mécanismes pathogéniques

La formation des lésions situées en dehors de la cavité abdomino-pelvienne nécessite une migration de cellules épithéliales et stromales par voie vasculaire et/ou lymphatique. Cette migration, difficile à expliquer par la théorie du reflux menstruel, pourrait s'expliquer par d'autres théories qui impliquent des cellules souches. De nombreux travaux ont en effet mis en évidence des cellules souches (épithéliales et mésenchymateuses) dans l'endomètre [22]. Il a aussi été proposé que des cellules souches circulantes contribueraient à la formation des lésions [23, 24]. L'endométrie est considérée comme une maladie inflammatoire générale [25]. L'inflammation causée par la maladie contribuerait non seulement au développement local des lésions, mais aussi à des phénomènes annexes, comme l'anxiété, l'hypersensibilité à la douleur, ou des troubles

métaboliques. Ces troubles sont une cible thérapeutique potentielle, mais ils restent complexes [26]. Les traitements anti-inflammatoires classiques ne sont en effet que très partiellement efficaces, et une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'inflammation associée à l'endométriose reste nécessaire.

Les mécanismes de la douleur

La douleur est l'un des symptômes majeurs de l'endométriose. Elle persiste souvent malgré le traitement administré. Elle peut être nociceptive (réponse normale à un stimulus douloureux par activation des récepteurs nociceptifs), inflammatoire, ou neuropathique (causée par une lésion ou une maladie touchant le système nerveux). Les douleurs liées à l'endométriose ont été associées à des modifications touchant les systèmes nerveux périphérique et central, mais leurs mécanismes sont peu compris. Au niveau périphérique [27], les mécanismes de la douleur semblent impliquer une interaction entre lésions, système immunitaire, et fibres nerveuses périphériques. Au niveau central [28], les douleurs reposent sur des modifications de la structure et de la fonction du système nerveux central. Ces changements sont souvent à l'origine d'une sensibilisation centrale, qui rend les patientes plus sensibles à des stimulus périphériques.

Aussi, la recherche sur la douleur liée à l'endométriose demandera de relever plusieurs défis : caractériser les profils de douleurs ; identifier les facteurs générant et/ou modulant la douleur ; examiner la réponse au traitement en fonction de différents types de douleurs ; identifier des stratégies thérapeutiques pour réduire l'impact des douleurs.

Endométriose et infertilité

Les causes d'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose vont de distorsions anatomiques, dues aux adhérences des tissus et à la fibrose que cela engendre, à des anomalies endocriniennes et immunologiques [29]. L'hétérogénéité de la maladie et la possible implication d'autres facteurs d'infertilité rendent l'analyse des causes d'infertilité dues à l'endométriose souvent complexe et, jusqu'à présent, peu concluante.

Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour la prise en charge de l'infertilité et de l'hypofertilité dans le cadre de l'endométriose, mais les preuves directes restent souvent incertaines et les décisions cliniques difficiles à prendre pour le traitement des patientes.

Plusieurs thématiques de recherche devraient ainsi être développées :

- identification des facteurs de risque d'infertilité. La mise en évidence d'une population à risque plus élevé justifierait l'analyse de stratégies spécifiques visant à préserver la fertilité ;
- identification des mécanismes physiopathologiques ainsi que des facteurs de risque et de prévention de la diminution de la fonction gonadique ;
- identification des mécanismes physiopathologiques d'origine utérine ;
- identification de nouvelles stratégies afin de maximiser l'efficacité de techniques actuellement utilisées.

Biomarqueurs pour la détection précoce de la maladie

Depuis les dernières recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français en 2017, la référence pour le diagnostic de l'endométriose en France est l'imagerie médicale (échographie pelvienne endovaginale et imagerie par résonance magnétique [IRM] pelvienne). Ces techniques, qui dépendent de l'expertise du radiologue, ne permettent pas la détection de toutes les lésions. Un test biologique représenterait un potentiel important d'amélioration du diagnostic de l'endométriose, ce qui permettrait une amélioration de la qualité de vie des patientes. Cependant, à ce jour, aucun biomarqueur pertinent n'a été validé.

La découverte de marqueurs biologiques peut se faire selon deux approches : une approche ciblée, à partir d'hypothèses sur des cibles candidates ; une approche sans *a priori* fondée sur des techniques de « omics ». De nombreuses études ont déjà été conduites mais étaient limitées, notamment en raison de la faible taille des échantillons, du choix du groupe témoin, de la sélection des patientes, etc. Des études de grande taille seront nécessaires pour valider les candidats actuels, et découvrir de nouveaux marqueurs qui, probablement, seront utilisés sous la forme de panels.

À côté des marqueurs biologiques, les biomarqueurs en imagerie peuvent servir à l'évaluation du risque de développer la maladie, à la détection des lésions, ou à la caractérisation et au bilan d'extension des lésions. Ils peuvent également permettre d'évaluer la réponse à un traitement. Ce type de biomarqueurs, non invasifs, est utilisé en cancérologie. Mais il doit être développé pour l'endométriose. Le développement de ces biomarqueurs se heurte aux mêmes écueils que pour les marqueurs biologiques, notamment la taille des échantillons nécessaires, mais aussi la nécessaire standardisation de l'analyse radiologique. L'utilisation d'algorithmes en intelligence artificielle est une des réponses, mais seuls la constitution et l'accès facilité à des données standardisées peuvent favoriser l'émergence de ces nouveaux biomarqueurs radiologiques.

Le défi à relever pour la recherche est donc le développement d'un test non invasif pour le diagnostic précoce de l'endométriose chez les femmes présentant des douleurs pelviennes et/ou une infertilité, notamment chez celles ne présentant aucune lésion visible en imagerie classique.

Conclusion

L'endométriose est une maladie complexe et d'une grande hétérogénéité, pour laquelle de nombreux défis restent à relever. S'il est important que de multiples directions de recherche continuent à être explorées, il faut rapidement prendre en compte quelques grands principes pour le développement de ces recherches : faciliter l'accès aux échantillons et assurer leur standardisation, favoriser une approche interdisciplinaire, améliorer les modèles expérimentaux. La recherche sur l'endométriose devrait aussi bénéficier de l'apport d'autres communautés scientifiques comme celles du cancer et des neurosciences. Dans ce cadre, la toute récente présentation, par le Président de la République française, d'une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose⁵, est porteuse de grands espoirs. ♦

SUMMARY

Avenues of reflection for endometriosis research in France

Endometriosis is a chronic disease in which lesions resembling endometrial tissue are found outside the uterus, mainly in the pelvis or abdomen. It may affect 10% of women of childbearing age. It is the cause of a significant alteration in quality of life and a major cost to the health system. Few research teams are working on this subject, and its pathophysiology is still poorly understood. This article proposes avenues of reflection for research on endometriosis in France, notably based on the mobilization of related scientific communities (involved in cancer, development, epigenetics, and neurosciences research studies). ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1244-56.
- Bourdel N, Chauvet P, Billone V, et al. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0208464.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015 ; 21 : 500-16.
- Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021 ; 27 : 393-420.
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 1292-9.
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primer* 2018 ; 4 : 9.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 817-21.
- Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018 ; 24 : 1777-89.
- Horne AW, Saunders PT, Abokhrais IM, et al. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *Lancet* 2017 ; 389 : 2191-2.
- Rogers PA, Adamson GD, Al-Jefout M, et al. Research priorities for endometriosis: recommendations from a global consortium of investigators in endometriosis. *Reprod Sci* 2017 ; 24 : 202-26.
- Boretto M, Maenhoudt N, Luo X, et al. Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening. *Nat Cell Biol* 2019 ; 21 : 1041-51.
- Hardin-Pouzet H, Morosan S. Des souris, des rats et des hommes. En quoi les modèles rongeurs restent indispensables pour la production de connaissances. *Med/Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 479-82.

- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 366-73.
- Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, et al. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 2013 ; 261-9.
- Kieffer Y, Hocine HR, Gentric G, et al. Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer. *Cancer Discov* 2020 ; 10 : 1330-51.
- Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet* 2017 ; 91 : 254-64.
- Cardoso JV, Perini JA, Machado DE, et al. Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020 ; 255 : 74-82.
- Guo S-W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2020 ; 26 : 423-49.
- Birnbaum DJ, Sabatier R, Mamessier É, et al. Une forme « ariditaire » du cancer de l'ovaire. *Med/Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1040-2.
- Goulielmos GN, Matalliotakis M, Latalliotaki C, et al. Endometriosis research in the -omics era. *Gene* 2020 ; 741 : 144545.
- Wilson MR, Reske JJ, Holladay J, et al. ARID1A Mutations Promote P300-Dependent Endometrial Invasion through Super-Enhancer Hyperacetylation. *Cell Rep* 2020 ; 33 : 108366.
- Cousins FL, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ; 50 : 27-38.
- Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 2082-6.
- Pluchino N, Mamillapalli R, Shaikh S, et al. CXCR4 or CXCR7 antagonists treat endometriosis by reducing bone marrow cell trafficking. *J Cell Mol Med* 2020 ; 24 : 2464-74.
- Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021 ; 397 : 839-52.
- Matsuzaki S, Pouly J-L, Canis M. Dose-dependent pro- or anti-fibrotic responses of endometriotic stromal cells to interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Sci Rep* 2020 ; 10 : 1-12.
- Morotti M, Vincent K, Brawn J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 717-36.
- Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, et al. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 737-47.
- Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ; 51 : 25-33.

TIRÉS À PART

J. Rosenbaum



**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement page 320
dans ce numéro de m/s**

⁵ <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-de-proposition-d-une-strategie-nationale-contre-l-endometriose-2022>