

Lectures

I

L'ENDOMÉTRIOSE : DE LA RECHERCHE A LA PRATIQUE CLINIQUE

par

M^{me} M. NISOLLE (U.Lg.) (*), et coll. (**)

Introduction

L'endométriase se définit par la présence de tissu endométrial, composé de glandes et de stroma cytogène, en dehors de la cavité utérine. Cette affection bénigne atteint 10 à 15 % des femmes en âge de reproduction et peut être responsable soit d'infertilité, soit de douleurs pelviennes chroniques parfois sévères et invalidantes, avec une répercussion possible sur la qualité de vie des femmes.

Les localisations les plus fréquentes concernent la sphère génitale et notamment le péritoine, les ovaires et le cul-de-sac de Douglas. La théorie du reflux menstruel et de la transplantation, proposée par Sampson en 1927, permet d'expliquer le développement de l'endométriase au niveau du pelvis [1]. Cependant elle ne permet pas d'expliquer d'autres localisations plus rares comme les poumons ou le cerveau, sans communication avec la cavité pelvienne [2]. La dissémination par voie vasculaire ou lymphatique est une théorie permettant de comprendre le développement de ces lésions à distance dont la fréquence est estimée à 5 % des lésions d'endométriase. Des travaux récemment publiés laissent suggérer le rôle des cellules souches dans la progression des lésions d'endométriase induites chez la souris [3].

Les formes cliniques de l'endométriase

L'endométriase péritonéale superficielle peut présenter plusieurs aspects macroscopiques lors de la cœlioscopie diagnostique. La lésion superficielle typique est de couleur noire, en forme de rétraction ou de petit nodule kystique. Les lésions atypiques sont des lésions rouges, des vésicules claires, des plaques blanches, des poches péritonéales ou des zones jaunâtres.

(*) Invitée par le Bureau en vertu de l'article 84 du Règlement.

(**) MM. M.L. Alvarez, M. Colombo et J.-M. Foidart, membre titulaire.

En 1993, j'ai proposé une classification de l'endométriose péritonéale en lésions rouges, noires et blanches, basée sur leurs différences d'aspect macroscopique et de vascularisation stromale [4]. Cette classification permet de différencier les lésions récemment développées, richement vascularisées et inflammatoires, des lésions plus anciennes responsables d'une réaction fibrotique. Cette hypothèse d'évolution des lésions rouges en lésions noires et ensuite en lésions blanches a été ultérieurement confirmée par la mise en évidence d'une angiogenèse différente au sein de ces différents types de lésions péritonéales [5,6].

L'endométriose ovarienne se présente le plus souvent sous forme de kyste, appelé endométriome. Il contient un liquide épais de couleur chocolat et il est fréquemment adhérent au péritoine de la fossette ovarienne et éventuellement à d'autres organes adjacents (utérus, ligaments utérosacrés, rectum, intestin grêle, appendice).

L'endométriose sous-péritonéale profonde inclut toutes les lésions rétropéritonéales ou infiltrant les viscères abdominaux ou pelviens (rectum, uretère, intestin grêle...). Les lésions profondes sont essentiellement localisées au niveau des ligaments utérosacrés, la paroi vaginale postérieure, la paroi vésicale et la face antérieure du rectum ou de la jonction recto-sigmoïdienne.

Le diagnostic d'endométriose

Des études rétrospectives ont déterminé un délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'endométriose très long, variant de 5 à 11 ans.

Les principaux symptômes évocateurs d'endométriose sont les douleurs pelviennes chroniques, la dysménorrhée, la dyspareunie, la dyschésie et l'infertilité [7].

Les localisations digestives profondes sont responsables d'une triade symptomatique caractéristique (dysménorrhée, douleur pelvienne non cyclique et trouble fonctionnel intestinal) dont le diagnostic sera évoqué lors d'une anamnèse minutieuse [8]. Lors de l'examen clinique, la recherche de lésions bleutées au niveau de l'aire rétro-cervicale et dans la partie supérieure de la paroi vaginale postérieure doit être systématique. Le toucher vaginal permet de détecter des lésions nodulaires généralement localisées au niveau des ligaments utérosacrés ou au niveau du cul-de-sac postérieur. Une douleur provoquée lors de la mise sous tension des ligaments utérosacrés est également un argument diagnostique.

L'examen clinique doit être complété par des examens radiologiques, tels que l'échographie endovaginale ou endorectale et la résonance magnétique, afin de déterminer les localisations exactes et l'extension de l'endométriose.

La prise en charge

Les agonistes monophasiques de la dysménorrhée dans le traitement de l'endométriose par laparoscopie et dans le cas d'endométriose. La coelioscopie est une chirurgie mini-invasive des ovaires et des trompes. La charge chirurgicale est faible et la participation de la chirurgie digestive est très limitée lors des consultations.

Les traitements de l'endométriose ont des effets secondaires.

Le traitement de l'endométriose est une action relativement nouvelle de développer de nouvelles cellules dans le traitement de l'endométriose.

Le but de la chirurgie de l'endométriose est de développer de nouvelles molécules de traitement de l'endométriose plus efficaces.

Histologie de l'endométriose

Le critère diagnostique de l'endométriose est la présence de foyers de suffusions hémorragiques et s'accompagne d'une réaction inflammatoire.

D'un point de vue histologique, la présence de foyers de suffusions hémorragiques et d'une hyperplasie de l'endomètre sont d'une angiogenèse [9,10].

La prise en charge de l'endométriose

Les agonistes de la GnRH, les progestatifs, les contraceptifs oraux oestroprogestatifs monophasiques en continu et le danazol, visant à obtenir une aménorrhée, réduisent la dysménorrhée, les douleurs chroniques et la dyspareunie. Ils sont recommandés dans le traitement de l'endométriose péritonéale après confirmation du diagnostic par laparoscopie et destruction des lésions au laser. La chirurgie d'exérèse est recommandée en cas d'endométriose profonde, fibreuse et moins sensible aux traitements hormonaux. La cœlioscopie opératoire permet l'exérèse des lésions péritonéales, des endométriomes ovariens et des lésions profondes infiltrant la paroi vaginale postérieure. La prise en charge chirurgicale des nodules d'endométriose postérieure avec infiltration rectale ou du sigmoïde, réalisée par cœlioscopie ou par laparotomie est dans tous les cas une chirurgie difficile qui nécessite la collaboration d'opérateurs expérimentés et la participation de chirurgiens digestifs. Le risque de complications liées à la résection digestive est très important et le rapport bénéfice/risque individuel doit être discuté lors des consultations pré-opératoires avant la programmation de l'intervention.

Les traitements actuels sont donc chirurgicaux puis médicaux. Ils entraînent des effets secondaires et sont parfois mal tolérés et d'efficacité variable.

Le traitement médical basé sur la réduction des taux d'oestrogènes plasmatiques a une action relativement décevante sur les lésions d'endométriose. Il est donc fondamental de développer des stratégies thérapeutiques visant de nouvelles cibles moléculaires et cellulaires dans le but d'inhiber la réaction cellules « endométriales – tissu hôte ».

Le but de nos travaux est de déterminer les principaux acteurs cellulaires et moléculaires de l'angiogenèse, de la lymphangiogenèse et de la fibrose afin de développer de nouvelles thérapeutiques spécifiques de cette affection qui pourraient être plus efficaces et mieux tolérées.

Histologie de l'endométriose

Le critère diagnostique de l'endométriose repose sur l'observation de tissu endométrial, comportant les deux composantes élémentaires (glandes et stroma). Le saignement au sein des foyers d'endométriose, concomitant de la menstruation, se traduit par des suffusions hémorragiques dans le chorion cytogène et dans la lumière glandulaire et s'accompagne d'une réaction inflammatoire à prédominance macrophagique. La réaction inflammatoire aboutit à une fibrose réactionnelle périlésionnelle variable.

D'un point de vue histologique, les lésions profondes nodulaires sont caractérisées par la présence de glandes endométriales, de cellules endométriales stromales raréfiées et d'une hyperplasie fibro-musculaire importante. Ces lésions sont également le siège d'une angiogenèse et d'une lymphangiogenèse comme dans les processus tumoraux [9,10].

Comme pour le développement du processus tumoral, l'implantation ectopique de cellules endométriales nécessite des interactions complexes entre le tissu hôte et les cellules épithéliales endométriales et probablement les cellules stromales. Les cellules endométriales doivent en effet survivre en dehors de la cavité utérine, s'implanter, échapper au système immunitaire, induire une angiogenèse, une lymphangiogenèse, et ensuite proliférer [11].

Angiogenèse

Les principaux acteurs cellulaires de l'angiogenèse sont les cellules endothéliales qui lorsqu'elles sont activées, prolifèrent, dégradent leur membrane basale, migrent dans la matrice extracellulaire environnante et s'organisent en bourgeons vasculaires.

La formation de nouveaux vaisseaux est une étape essentielle au développement et à la survie de l'endométriose. Le liquide péritonéal des patientes présentant de l'endométriose contient des substances solubles impliquées dans l'angiogenèse comme notamment le VEGF. Le VEGFA est en effet une cytokine angiogénique très puissante, produite en grande quantité par les cellules épithéliales et stromales des lésions d'endométriose. Son niveau d'expression est directement corrélé au degré de développement des lésions.

De plus le VEGF, induit par une probable hypoxie et/ou l'inflammation, est également responsable d'une anomalie fonctionnelle de ces vaisseaux car il provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire et favorise l'extravasation de fibrine et une attraction secondaire des macrophages.

Divers facteurs angiogéniques sont en outre produits par les macrophages péritonéaux et les cellules endométriales menstruelles régurgitées.

Au niveau des lésions profondes, la majorité des vaisseaux localisés dans le stroma sont dépourvus de péricytes, immatures et fragiles. Ils sont essentiellement localisés à proximité des glandes endométriales comme l'a démontré une analyse morphométrique par analyse d'images assistée par ordinateur [10,12]. Cette localisation préférentielle des vaisseaux suggère un rôle paracrine des cellules épithéliales.

Si les vaisseaux sont immatures, ils sont également une cible idéale pour une thérapie anti-angiogène comme l'ont démontré des travaux réalisés sur un modèle murin [13]. En effet, une diminution significative du nombre de lésions d'endométriose a été notée après la transplantation d'endomètre chez la souris, sous l'effet d'agents anti-angiogéniques.

Les MMPs interviennent également au niveau de l'angiogenèse car elles permettent la protéolyse de la membrane basale sous-endothéliale et la migration des cellules endothéliales à travers la matrice extracellulaire. La détection des MMP-2 et MMP-9 au niveau des lésions d'endométriose confirme cette hypothèse.

Lymphangiogenèse

La formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques profonds a été récemment étudiée car les vaisseaux lymphatiques sont présents que dans la couche superficielle de ces vaisseaux lymphatiques endométriales, dont le rôle est encore à élucider.

Il n'est pas exceptionnel de constater des cellules endométriales dans la muqueuse digestive réalisée pour une endométriose digestive à l'origine de lésions à une dissémination par voie lymphatique des lésions fréquemment constatées.

Une corrélation entre l'existence de lésions profondes d'endométriose et la lymphangiogenèse est impo-

Prolifération de l'endomètre

Les oestrogènes, responsables de la croissance ectopique exercent le même effet. L'évidence, essentiellement basée sur des lésions d'endométriose, prouve que la croissance de l'endomètre est favorisée.

Une production locale d'oestrogènes est responsable de la croissance de l'endomètre d'oestrogènes. Cette production d'oestrogènes en oestradiol sous l'effet de l'ectopique, l'aromatase n'est pas le seul niveau des cellules stromales. Une production locale d'oestrogènes en supprimant la production d'oestrogènes.

Nos travaux de transplantation ont permis de constater l'expression de l'aromatase dans l'endomètre. La présence de l'aromatase a été démontrée expérimentalement dès le troisième jour au niveau de l'endomètre.

Lymphangiogenèse

La formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques au sein des lésions d'endométriose profonde a été récemment démontrée [10]. Il s'agit bien d'une lymphangiogenèse car les vaisseaux lymphatiques sont absents de la couche fonctionnelle et ne sont présents que dans la couche basale de l'endomètre [14]. Une localisation préférentielle de ces vaisseaux lymphatiques a également été observée à proximité des glandes endométriales, dont le rôle paracrine doit encore être étudié.

Il n'est pas exceptionnel de détecter des ganglions lymphatiques infiltrés par des cellules endométriales lors de l'analyse de pièces opératoires de résection digestive réalisée pour une endométriose colorectale infiltrante. La dissémination de l'endométriose digestive à distance de la lésion primitive pourrait également être due à une dissémination par voie lymphatique et expliquer de cette manière la multifocalité des lésions fréquemment décrite.

Une corrélation entre l'angiogenèse et la lymphangiogenèse au niveau des lésions profondes d'endométriose laisse suggérer que non seulement l'angiogenèse est primordiale pour le développement de l'endométriose mais également que la lymphangiogenèse est impliquée dans l'évolution de l'endométriose.

Prolifération de l'endométriose : rôle des oestrogènes

Les oestrogènes, responsables de la croissance et de la différenciation de l'endomètre eutopique exercent le même rôle au niveau de l'endomètre ectopique [6]. La mise en évidence, essentiellement des récepteurs aux oestrogènes de type α au niveau des lésions d'endométriose, permet d'évoquer leur rôle essentiel dans le développement et la croissance de l'endométriose.

Une production locale d'oestradiol au sein des implants d'endométriose est également responsable de la croissance de la lésion indépendamment du taux plasmatique d'oestrogènes. Cette production locale d'oestrogènes est due à la conversion des androgènes en oestradiol sous l'effet de l'enzyme aromatasase. Au niveau de l'endomètre eutopique, l'aromatase n'est pas exprimée contrairement à ce que l'on observe au niveau des cellules stromales endométriosiques. Cette observation permet d'expliquer une production locale d'oestradiol et une croissance des lésions, en dépit de traitements supprimant la production d'oestrogènes d'origine ovarienne.

Nos travaux de transplantation d'endomètre chez la souris ont permis de démontrer l'expression de l'aromatase au niveau des cellules glandulaires endométriosiques. La présence de l'aromatase est observée dans toutes les lésions d'endométriose expérimentale dès le troisième jour après la greffe alors que son absence est confirmée au niveau de l'endomètre eutopique.

L'administration d'inhibiteurs d'aromatase chez la souris a également induit une diminution de l'activité proliférative cellulaire confirmant le rôle de cette enzyme dans la prolifération de l'endométrieose. Ces travaux sont actuellement en cours et des études cliniques devraient confirmer l'efficacité de cette nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement de l'endométrieose.

Fibrose et inflammation : principaux acteurs cellulaires

L'inflammation est un stimulus nécessaire pour initier le phénomène de cicatrisation au cours de laquelle des cytokines sécrétées par des leucocytes stimulent la prolifération et l'activation des myofibroblastes. Les myofibroblastes activés peuvent également sécréter des cytokines pro-inflammatoires et recruter des cellules inflammatoires et amplifier ainsi la réponse fibrotique en un cercle vicieux. De plus, certains myofibroblastes issus de cellules progénitrices de la moelle osseuse semblent se différencier directement à partir de monocytes circulants. Les macrophages jouent un rôle central non seulement dans la réponse fibrotique mais également dans la résolution de la fibrose.

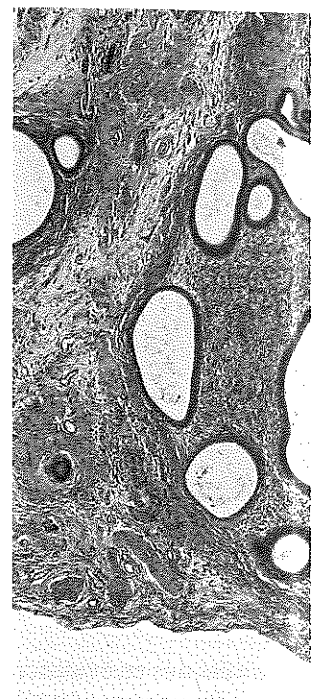
La connaissance des principaux acteurs cellulaires et moléculaires de la relation entre l'inflammation et la fibrose est primordiale dans le cadre du développement de nouvelles thérapeutiques spécifiques et efficaces de l'endométrieose.

En effet, l'endométrieose est une affection inflammatoire dont l'évolution naturelle se fait vers le développement d'une fibrose, qui au niveau péritonéal est le plus souvent synonyme d'une guérison spontanée des lésions isolées ou de la formation de brides adhérentielles entre zones lésées. A d'autres endroits comme au niveau de la paroi rectale, elle est responsable du développement d'un noyau fibreux douloureux. Les médiateurs cellulaires de la fibrose sont les myofibroblastes et les macrophages. Les myofibroblastes activés sont responsables des trois étapes essentielles de la fibrose active, à savoir : la production de la matrice, son remodelage et sa contraction. Lors de la progression de la fibrose, on observe une augmentation de l'expression des MMP (MMP-2, MMP-3 et MMP-9) ainsi que des TIMP (TIMP-1 et TIMP-2). Les myofibroblastes activés expriment tous les composants nécessaires à la dégradation matricielle.

Les macrophages jouent un rôle prédominant dans le développement de la fibrose puisqu'ils sont responsables de la régulation des processus de fibrinogénèse et de fibrinolyse. Les macrophages sont également responsables de l'activation des fibrocytes en myofibroblastes.

Au niveau des lésions d'endométrieose profonde, le développement excessif de fibrose au niveau du tissu hôte ainsi que la raréfaction des cellules stromales d'origine endométriale restent à l'heure actuelle des phénomènes non élucidés.

La transplantation d'endo-
de type nue, soit de type SCID
immunitaires dans le déve-
à la transplantation d'endo-
(souris SCID), on observe u



Développement d'une le-
humain chez la souris SCID

Par contre, chez les sou-
fibrose péri-glandulaire maj-
classiquement notées comm-
d'endométrieose profonde p-
entre ces deux types de sou-
nues. Le rôle exact des lym-
être élucidé. Une relation en-
l'endométrieose est égaleme-

La transplantation d'endomètre humain chez des souris immuno-déficientes soit de type nue, soit de type SCID, nous a permis de suggérer un rôle possible des cellules immunitaires dans le développement de cette fibrose péri-endométriale. En effet, suite à la transplantation d'endomètre humain chez les souris totalement immuno-déficientes (souris SCID), on observe une fibrose réactionnelle limitée (Fig. 1).

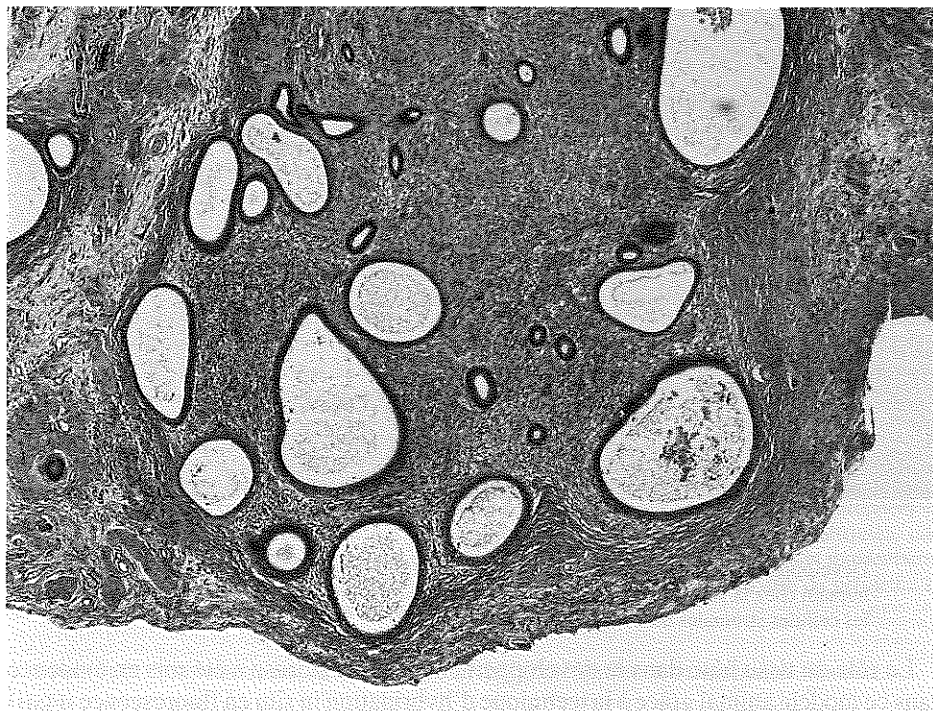


Fig. 1

Développement d'une lésion d'endométriose suite à la transplantation d'endomètre humain chez la souris SCID. La fibrose réactionnelle est limitée.

Par contre, chez les souris partiellement immuno-déficientes (souris nues), une fibrose péri-glandulaire majeure et une raréfaction des cellules stromales humaines sont classiquement notées comme on l'avait décrit histologiquement au niveau des biopsies d'endométriose profonde prélevées chez la femme (Fig. 2). La différence essentielle entre ces deux types de souris consiste en la présence de lymphocytes B chez les souris nues. Le rôle exact des lymphocytes B dans le développement de la fibrose doit encore être élucidé. Une relation entre les macrophages et le développement de la fibrose dans l'endométriose est également évoquée mais doit encore être confirmée.

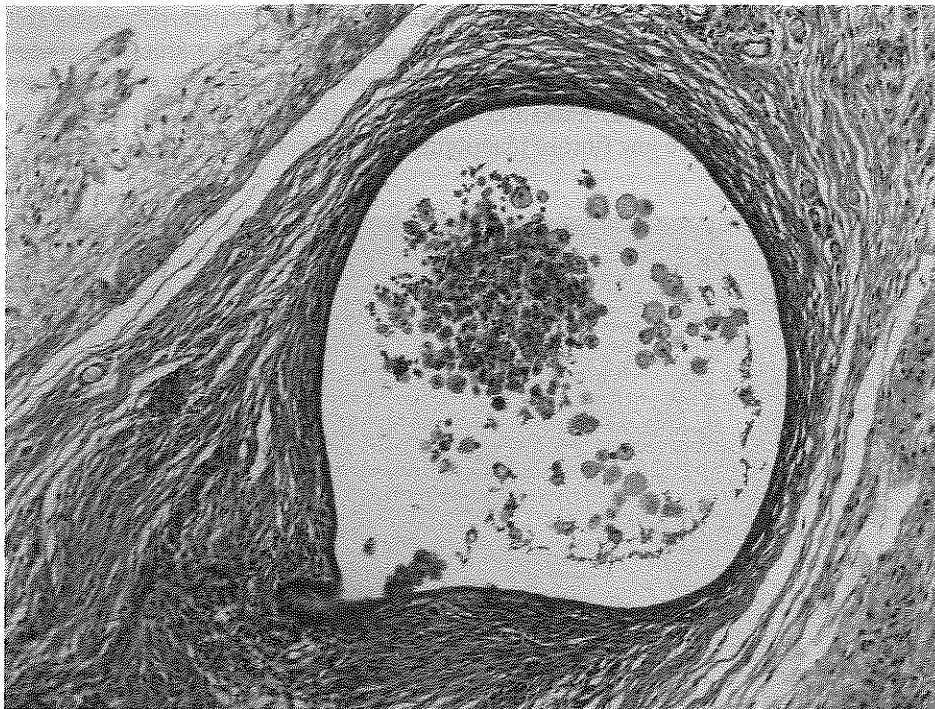


Fig. 2

Développement d'une lésion d'endométriose suite à la transplantation d'endomètre humain chez la souris nue. La fibrose péri-glandulaire d'origine murine est importante, les cellules stromales humaines se raréfient.

Le rôle du tissu hôte dans le développement de cette fibrose a été mis en évidence dans ce modèle animal grâce à la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) détectant le chromosome X d'origine humaine. Nous avons démontré l'absence de cellules positives pour le FISH au niveau de la réaction fibrotique alors que les cellules glandulaires et stromales d'origine humaine sont positives. Ces résultats confirment ainsi l'origine murine de la fibrose dans notre modèle animal et suggèrent le rôle du tissu hôte secondaire à l'implantation de cellules endométriales.

Conclusion

Le développement de l'endométriose présente une analogie avec le processus tumoral au cours duquel les cellules endométriales s'implantent, échappent au système de défense du tissu hôte et prolifèrent grâce à une production locale d'oestradiol par une aromatasase. Les lésions progressent grâce à une angiogenèse et peuvent migrer à distance grâce au développement d'une lymphangiogenèse. L'angiogenèse et la lymphangiogenèse sont probablement liées à une stimulation paracrine à partir des

cellules glandulaires, alors que l'inflammation et la participation

Le but de nos travaux est de préciser l'établissement des lésions et leur extension à distance. Le traitement des cellules endométriales implique l'étude de l'adhésion des cellules et de la tolérance immunitaire.

Il est en effet primordial de connaître les mécanismes de leur récurrence et de permettre un traitement chirurgical puis médical.

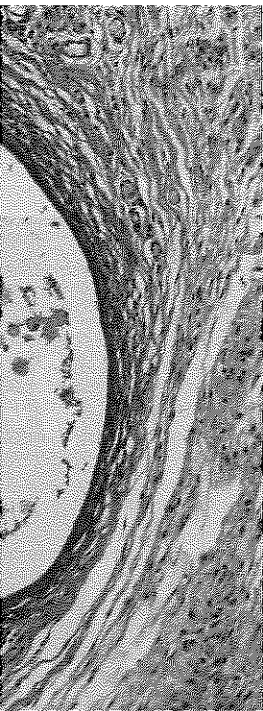
L'endométriose, définie par la présence de cellules endométriales responsables d'infertilité ou de douleurs pelviennes et un examen clinique bien conduit, nécessite un traitement approprié dans tous les cas, faisant varier l'importance de la chirurgie avec la sévérité de la lésion.

L'implantation ectopique de cellules endométriales entre le tissu hôte et les cellules endométriales de l'endométriose sont une conséquence de l'induction d'angiogenèse et d'une lymphangiogenèse, de la lymphangiogenèse, de la lymphangiogenèse et du développement de nouvelles structures.

MOTS-CLÉS : ENDOMÉTRIOSE

Endometriosis, defined by the presence of endometrial cells responsible for infertility and pelvic pain, requires a careful clinical examination showing that treatment is not appropriate in all cases, depending on the severity of the lesion. Ectopic endometrial cells and epithelial endometrial cells are a consequence of host tissue and epithelial endometrial cells. Principal cellular and molecular mechanisms identified in order to develop new

KEY-WORDS : ENDOMETRIOSIS



Implantation d'endomètre
urine est importante,

se a été mis en évidence
u en fluorescence (FISH)
démonstré l'absence de
que alors que les cellules
Ces résultats confirment
l et suggèrent le rôle du
les.

ogie avec le processus
nt, échappent au système
n locale d'oestradiol par
nèse et peuvent migrer
se. L'angiogenèse et la
n paracrine à partir des

cellules glandulaires, alors que la fibrose réactionnelle pourrait être expliquée par l'inflammation et la participation des macrophages.

Le but de nos travaux est de déterminer les acteurs moléculaires responsables de l'établissement des lésions d'endométriose, de leur prolifération et de l'extension à distance. Le traitement de l'endométriose pourrait ainsi non seulement viser les cellules endométriales elles-mêmes mais aussi les facteurs qui sont promoteurs de l'adhésion des cellules endométriales, de leur survie, de l'angiogenèse et de la tolérance immunitaire.

Il est en effet primordial d'essayer de réduire l'évolution des lésions d'endométriose, ou leur récurrence et de permettre ainsi aux patientes de bénéficier d'une prise en charge chirurgicale puis médicale moins délétère.

RÉSUMÉ

L'endométriose, définie par la présence ectopique de tissu endométrial, est une affection bénigne responsable d'infertilité ou de douleurs pelviennes. Un diagnostic précoce basé sur une anamnèse minutieuse et un examen clinique bien conduit permet une prise en charge précoce. Le traitement médical n'est pas approprié dans tous les cas, faisant place à la coelioscopie opératoire dont la morbidité est en relation avec la sévérité de la lésion.

L'implantation ectopique de cellules endométriales est possible grâce à des interactions complexes entre le tissu hôte et les cellules épithéliales endométriales. Les conditions nécessaires au développement de l'endométriose sont une prolifération oestrogène-dépendante des cellules endométriales, une induction d'angiogenèse et d'une lymphangiogenèse. Les principaux acteurs cellulaires et moléculaires de l'angiogenèse, de la lymphangiogenèse, et de la fibrose doivent être identifiés afin de permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'endométriose.

MOTS-CLÉS : ENDOMÉTRIOSE. ANGIOGENÈSE. LYMPHANGIOGENÈSE. INFLAMMATION. FIBROSE.

SUMMARY

Endometriosis, defined by the development of endometrial tissue outside the uterus, is a benign disease responsible for infertility and pelvic pain. The diagnosis based on a detailed gynaecological history and a careful clinical examination should be done as early as possible in order to treat patients correctly. Medical treatment is not appropriate in all cases and surgical treatment should be proposed but morbidity is related to the severity of the lesion. Ectopic implantation of endometrial cells needs complex interactions between host tissue and epithelial endometrial cells. The conditions for the development of endometriosis are oestrogeno-dependent growth of endometrial cells, induction of angiogenesis and lymphangiogenesis. Principal cellular and molecular factors of angiogenesis, lymphangiogenesis and fibrosis should be identified in order to develop new therapeutic strategies of endometriosis.

KEY-WORDS : ENDOMETRIOSIS. ANGIOGENESIS. LYMPHANGIOGENESIS. INFLAMMATION . FIBROSIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. DU H., TAYLOR H.S., *Contribution of bone marrow derived stem cells to endometrium and endometriosis*, Stem Cells, April 26 (2007).
2. FAUCONNIER A., CHAPRON C., *Endometriosis and pelvic pain : epidemiological evidence of the relationship and implications*, Hum. Reprod. Update, 11, 595 – 606 (2005).
3. NAP A.W., GRIFFIOEN A.W., DUNSELMAN G.A., BOUMA-TERSTEEGE J.C., THUISSEN V.L., EVERS J.L., GROOTHUIS P.G., *Antiangiogenesis therapy for endometriosis*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 89, 1089 – 1095 (2004).
4. NERVO P., NISOLLE M., BLACHER S., BRICHANT J.F., FOIDART J.M., *angiogenesis and lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis*, soumis pour publication (2007).
5. NISOLLE M., ALVAREZ M.L., NERVO P., FOIDART J.M., *Endométriose : Les conceptions physiologiques actuelles*, Reprod. Hum. et Horm., 19, 343 – 351 (2006).
6. NISOLLE M., CASANAS-ROUX F., ANAF V., MINE J.M., DONNEZ J., *Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis*, Fertil. Steril., 59, 681 – 684 (1993).
7. NISOLLE M., DONNEZ J., *Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities*, Fertil. Steril., 68, 585 – 596 (1997).
8. NISOLLE M., FOIDART J.M., *Pathogenesis of peritoneal endometriosis*, In *Modern Management of Endometriosis*, (Sutton C., Jones K., Adamson G.D., éd.), London, New York, Taylor & Francis Group, pp 25 – 40 (2006).
9. NISOLLE M., NERVO P., *Endométriose stade I et II : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques*, J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 32, S11 – S14 (2003).
10. NISOLLE M., PASLEAU F., FOIDART J.M., *L'endométriose extra-génitale. Recommandations pour la pratique clinique : L'Endométriose*, J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 36, 173 – 178 (2007).
11. NISOLLE M., *Peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis are three distinct entities*, Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur, Faculté de Médecine, U.C.L. (1996).
12. RAVET, S., LABIED S., BLACHER S., FRANKENNE F., MUNAUT C., FRIDMAN V., BÉLIARD A., FOIDART J.M., NISOLLE M., *Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for short or prolonged period of time*, Hum. Reprod., soumis pour publication (2007).
13. RED-HORSE K., RIVERA J., SCHANZ A., ZHOU Y., WINN V., KAPIDZIC M., MALTEPE E., OKAZAKI K., KOCHMAN R., VO K.C., GIUDICE L., ERLEBACHER A., MCCUNE J.M., STODDART C.A., FISHER S.J., *Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation*, J. Clin. Invest., 116, 2643 – 2652 (2006).
14. SAMPSON J.A., *Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*, Am. J. Obstet. Gynecol., 14, 422 – 469 (1927).

(*) (Département de Gynécologie-Obstétrique, U.Lg. – Hôpital de la Citadelle, 1 bd du 12^e de Ligne – 4000 Liège) ;

(* *) Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, U.Lg. – C.H.U. Sart Tilman – B23 – 4000 Liège).

*
* *

M. P. Vanderhoeft. –
pulmonaire est une curio
Par quelles voies ces cellu

M^{me} M. Nisolle. – Deux
la dissémination à partir d
décrits au niveau du diaph

Pourquoi avez-vous c
jamais l'endométriose ? D
canards ? ! ...).

M^{me} M. Nisolle. – Les s
babouins développent sp
immunodéficientes perm

M. A. Burny. – S'agit-i

M^{me} M. Nisolle. – A l'h
l'endométriose et le proce
cadre de l'endométriose. C
niveau de ganglions lymph
Y a-t-il du TNF α dans les

M^{me} M. Nisolle. – Le TN
fibreuse. Cependant, le rô
largement décrit. L'admin
a démontré une diminutio
21, 1856-62).

M. M. Goldman. – Tou
parfaitement l'objectif d
F.N.R.S. pour promouvoir
les différences que vous
souris SCID et la souris N
des lymphocytes B. Pou

M^{me} M. Nisolle. – L'ir
des différences observée
d'évaluation. Les travaux
les neutrophiles au sein
l'implication spécifique d
devra être étayée.

M. J.-J. Vanderhaeghe
où l'on observe de l'end

Discussion

M. P. Vanderhoeft. – Pour un chirurgien thoracique, l'endométriose pleuro-pulmonaire est une curiosité que nous appelons « la pneumothorax cataméniale ». Par quelles voies ces cellules arrivent-elles dans le thorax ?

M^{me} M. Nisolle. – Deux théories ont été proposées : la dissémination vasculaire et la dissémination à partir de la cavité péritonéale au travers de pertuis microscopiques décrits au niveau du diaphragme au cours de la dissection de cadavres.

Pourquoi avez-vous choisi des xénotransplantations ? Les souris ne font-elles jamais l'endométriose ? Des cellules humaines risquent un rejet par les souris ? (des canards ? ! ...).

M^{me} M. Nisolle. – Les souris ne souffrent pas d'endométriose spontanée. Seuls les babouins développent spontanément cette affection bénigne. Le recours aux souris immunodéficientes permet d'éviter le risque de rejet des cellules endométriales.

M. A. Burny. – S'agit-il de métastases ?

M^{me} M. Nisolle. – A l'heure actuelle, même si une analogie a été démontrée entre l'endométriose et le processus tumoral, le terme « métastase » n'est pas utilisé dans le cadre de l'endométriose. Cependant, la mise en évidence de cellules endométriales au niveau de ganglions lymphatiques est un argument en faveur de cette terminologie. – Y a-t-il du TNF α dans les lésions fibreuses ?

M^{me} M. Nisolle. – Le TNF α n'a pas été mis en évidence dans nos lésions d'endométriose fibreuse. Cependant, le rôle du TNF α dans le développement de l'endométriose a été largement décrit. L'administration d'anti-TNF α dans le modèle animal d'endométriose a démontré une diminution du nombre de lésions (Falconer *et al.* Hum Reprod, 2006, 21, 1856-62).

M. M. Goldman. – Toutes mes félicitations pour ce magnifique exposé qui illustre parfaitement l'objectif que notre Compagnie poursuit en collaboration avec le F.N.R.S. pour promouvoir les carrières de clinicien-chercheur. Ma question porte sur les différences que vous avez observées dans les lésions qui se développent chez la souris SCID et la souris Nude. Ces différences suggèrent avant tout une implication des lymphocytes B. Pouvez-vous nous donner des informations à cet égard ?

M^{me} M. Nisolle. – L'implication des différents acteurs cellulaires responsables des différences observées entre les deux types de souris est actuellement en cours d'évaluation. Les travaux visent en effet à détecter les macrophages, les lymphocytes B, les neutrophiles au sein de ces lésions d'endométriose. Dans un deuxième temps, l'implication spécifique des lymphocytes B dans le développement de cette fibrose devra être étayée.

M. J.-J. Vanderhaeghen. – Merci pour votre beau travail. Quelles sont les situations où l'on observe de l'endométriose cérébrale ? Je n'ai trouvé que deux publications

dans la littérature : Ichida *et al.* Neurology 43 2708-2709, 1993, Thibodeau *et al.* J. Neurosurgery 66 609-610, 1987. Chacun cite un cas d'endométriose cérébrale. S'agit-il bien d'endométriose au niveau du cerveau ou d'un autre type de lésion qui ressemble à l'endométriose ?

M^{me} M. Nisolle. – L'endométriose cérébrale est une affection peu fréquente. Dans les deux publications (Ichida *et al.* Neurology 43 2708-2709, 1993, Thibodeau *et al.* J. Neurosurgery 66 609-610, 1987), les critères de diagnostic histologique de l'endométriose, à savoir la présence de glandes endométriales et de stroma, sont décrits. La revue de la littérature permet également de retrouver un cas d'endométriose intramédullaire (Agrawal *et al.* Neurosurgery 59 429, 2006).

M. J. Christophe. – Par rapport à l'aromatase et à l'inflammation, le métabolisme des prostaglandines et du cholestérol joue-t-il un rôle ?

M^{me} M. Nisolle. – Le métabolisme des prostaglandines joue effectivement un rôle dans l'inflammation liée à l'endométriose. Cependant, cet aspect n'a pas été étudié à l'Université de Liège dans le laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement du Professeur FOIDART.

M. G. Franck. – Vous avez cité l'existence possible de lésions d'endométriose cérébrale. Deux questions simples : quelle est leur fréquence ? Quels sont les mécanismes de cette localisation cérébrale (vaisseaux sanguins, voies lymphatiques) ? Je vous remercie pour cette belle lecture.

M^{me} M. Nisolle. – La fréquence des lésions cérébrales est extrêmement faible et personnellement, je n'ai jamais été amenée à poser ce diagnostic. Le mécanisme responsable du développement de l'endométriose cérébrale est la dissémination soit par voie sanguine, soit par voie lymphatique.

*
* *

RÔLE DE L'INT ET LES R

J.-

Les réponses immunitaires dirigées contre un antigène peuvent entraîner des réactions allergiques à ce même antigène ou allergène commune. Elle peut provoquer une asthme ou encore l'asthme bronchique. L'asthme bronchique se manifeste sous la forme de crises des voies aériennes, une hyperinflation broncho-constrictives et une infl

Comme toute réponse immunitaire, la capture de l'antigène par des cellules de la fonction de présenter celui-ci aux lymphocytes T deviendront des lymphocytes T deviendront producteurs de grandes quantités de cytokines. Les lymphocytes TH2 vont ensuite agir en favorisant particulièrement la production de médiateurs à haute affinité, FcεRI. Lors d'une réaction allergique, les IgE présents à la surface des mastocytes entraîneront leur dégranulation, avec la libération de l'histamine qui induit une bronchoconstriction des mastocytes et de lymphocytes. Les médiateurs de polynucléaires éosinophiles et de mucus par les cellules épithéliales.

Vers la fin des années 80, un chercheur a consisté à mettre en culture des cellules ainsi que Catherine Uyttenhove. Certaines de ces cellules nécessitent des médiateurs produits par d'autres lymphocytes. Un médiateur originellement appelé P40 en référence à son poids moléculaire a été rebaptisé interleukine-9 (IL-9). Or

(*) Invité par le Bureau en vertu de l'art