



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Étude de l'implication du variant C677T du gène *MTHFR* dans la pathogenèse de l'endométriose

---

Présenté par : SADALLAH Ramla

Le : 28/06/2025

GHEGAL Yousra

Jury d'évaluation :

Président : SEDRATI Khadidja (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : DAOUI Zineb (MCA - U Batna 2).

Examineur(s): SEMMAME Ouarda (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2024 - 2025

## Remerciements

C'est avec une profonde gratitude que nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Nos premiers remerciements s'adressent à **Madame DAOUI Zineb**, notre encadrante, pour son accompagnement bienveillant, ses conseils éclairés, et la confiance inébranlable qu'elle nous a témoignée tout au long de ce travail. Sa disponibilité et son soutien ont été des piliers essentiels dans l'aboutissement de ce projet.

Nous exprimons une profonde gratitude à **Madame SEDRATI Khadija**, enseignante au sein de notre établissement, pour son aide précieuse et constante lors des travaux pratiques en laboratoire. Son engagement, sa rigueur scientifique et sa bienveillance nous ont grandement inspirées tout au long de cette expérience. Sa contribution a largement dépassé le cadre pédagogique, et nous lui en sommes sincèrement reconnaissantes.

Nous remercions également **Madame SEMMAME Ouarda**, notre examinatrice, pour l'attention portée à notre travail, ses observations pertinentes et son regard bienveillant qui ont enrichi notre réflexion.

Une mention spéciale va à **Madame la docteure DAOUI Hawa**, gynécologue, dont la collaboration a été déterminante en nous permettant d'accéder à des patientes et des témoins indispensables à la partie pratique de notre étude.

Nos sincères remerciements vont également à :

- **Madame la docteure CHORFI Meriem**, pour nous avoir facilité l'accès à des patientes ;
- **Madame la docteure DAHDOUH Dalila**, pour sa contribution en nous fournissant des témoins ;
- **Madame la docteure BENNACER**, pour son aide et son expertise précieuse ;
- **Madame la docteure DJABALLAH**, dont la recommandation a été d'une grande utilité pour l'obtention de ressources essentielles.

Nous n'oublions pas non plus toutes les personnes qui, par leurs encouragements, leurs conseils ou leur soutien moral, ont contribué à la réussite de ce mémoire.

Enfin, c'est avec une grande reconnaissance que nous adressons nos remerciements à nos familles et proches, pour leur patience, leur compréhension et leur soutien inconditionnel tout au long de ce parcours.

**SADALLAH Ramla**

**GHEGAL Yousra**

## Dédicace

« Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit sur les étoiles. »

Dans mon parcours pour viser la lune et lancer une flèche de réussite, j'ai croisé des personnes qui m'ont poussée vers le haut. Grâce à elles, j'ai pu m'élever, et lorsque je suis tombée, c'est dans leurs chaleureuses étreintes que je me suis retrouvée. C'est là que j'ai réalisé qu'elles étaient mes étoiles.

Quand j'ai choisi la génétique, j'ai compris que la fratrie est bien plus qu'un simple quart de gènes partagés. **Rabia** et **Maymouna**, mes deux grandes sœurs, m'ont portée à bout de bras pour que je puisse bâtir un avenir meilleur. Aujourd'hui, c'est à elles que je dédie ce travail, avec toute ma tendresse.

Et je me suis souvent posé cette question : d'où viennent les frères et sœurs ? La réponse est simple : des parents.

Je remercie **ma mère**, car sans ses prières, mon chemin n'aurait jamais été aussi épanoui. Elle a cru en chacun de mes pas.

Je remercie **mon père**, qui m'a encouragée à écrire, et de qui j'ai hérité le caractère littéraire mêlé à un esprit scientifique bien forgé et ce charisme discret qui marque ceux qui le croisent. À ces piliers familiaux, je souhaite ajouter mon grand frère **Adnane**, toujours présent comme un père, toujours serviable et attentif. Sa présence constante a été pour moi une force précieuse et rassurante.

Mais aujourd'hui, j'ai aussi appris qu'il existe des liens plus forts encore que les gènes.

Je dédie ce mémoire à **Tata Sarhouda**, **Tata Hayate** et **Tata Habiba**, **Tata Salima**, ces femmes formidables qui m'ont fait sentir que ma mère n'était jamais absente.

Un mot également pour **Amira**, **Sophia** et **Hiba** qui m'ont toujours soutenue dans les moments les plus difficiles.

Et une pensée toute spéciale pour mes amies de l'Institut Français, ma deuxième famille, qui ont cru en moi, m'ont encouragée, et m'ont poussée à donner le meilleur de moi-même.

**Ramla**

## Dédicaces

Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu voir le jour sans leurs soutiens :

A Ma mère **LEILA** la plus belle chose dans ma vie, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

À la mémoire de **mon père** qui demeure à jamais dans mon cœur, dont l'amour, les valeurs et les sacrifices continuent de me guider chaque jour. Puisse ce travail être un humble hommage à ta mémoire.

À ma chère grand-mère **HALIMA** et à mon cher grand-père **SALEH**, pour l'amour, la sagesse et les valeurs que vous m'avez transmis. Votre bienveillance, vos prières silencieuses et votre présence constante ont été une lumière sur mon chemin. Ce mémoire est aussi le fruit de votre soutien discret mais si précieux.

À mes **tantes** et mes **oncles**, source de mon équilibre, de ma force et de mon inspiration.

Merci pour votre amour, vos encouragements et votre présence à chaque étape de mon parcours. Sans vous, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

A Mon amie et binôme **RAMLA** pour son esprit d'équipe et à sa famille.

• À toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

## Table des matières

Remerciements.....	
Dédicaces .....	
Dédicace.....	
Listes des abréviations .....	
Liste des tableaux.....	
Liste des figures .....	
Introduction.....	
Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin.....	
1. Anatomie et histologie de l'appareil génital féminin.....	3
1.1 Utérus.....	3
1.1.1 Morphologie de l'utérus.....	3
1.1.2. Composition histologique de la paroi utérine .....	4
1.2 Vagin .....	6
1.2.1 Structure générale .....	6
1.2.2 Structure microscopique du vagin .....	6
1.3 Trompes utérines .....	6
1.3.1. Description anatomique .....	6
1.3.2 Structure histologique .....	7
1.4 Ovaires.....	8
1.4.1. Organisation anatomique .....	8
1.4.2. Structure histologique .....	8
2. Physiologie du cycle menstruel.....	9
2.1. Phase du cycle menstruel.....	10
2.1.1. Phase folliculaire ou proliférative.....	10
2.1.2. Phase lutéale ou sécrétrice .....	10
2.2. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien .....	10
2.3. Cycle utérin.....	12
2.4. Cycle ovarien.....	13
2.4.1. Folliculogenèse .....	13
2.4.2. Ovulation.....	14

2.4.3. Corps jaune – lutéinisation.....	14
2.4.4. Lutéolyse.....	15
Chapitre II : Maladie de l'endométrieose .....	
1. Epidémiologie .....	16
2. Classification des lésions .....	17
2.1. American Society for Reproductive (rASRM).....	17
2.2. ENZIAN .....	17
2.3. Endometriosis Fertility Index (EFI) .....	18
2.4. American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL) .....	18
3. Symptomatologie .....	18
4. Physiopathologie de l'endométrieose .....	19
4.1. Menstruation rétrograde .....	19
4.2. Métastase bénigne.....	20
4.3. Dysrégulation immunitaire .....	20
4.3.1. Macrophages .....	21
4.3.2. Neutrophiles.....	21
4.3.3. Cellules NK (Natural Killer).....	22
4.3.4. Cellules dendritiques.....	22
4.3.5. Cellules T .....	22
4.4. Métaplasie Cœlomique .....	22
4.5. Théorie des restes embryonnaires.....	23
4.6. Théorie du recrutement des cellules souches endométriales .....	23
4.7. Théorie des Cellules Souches Dérivées de la Moelle Osseuse.....	23
4.8. Déséquilibre hormonal .....	24
4.8.1. Œstrogène .....	24
4.8.2. Progestérone.....	24
4.9. Altérations de la régulation épigénétique .....	25
4.10. Micro-ARNs .....	25
4.11. Voies carcinogénétiques dans l'endométrieose .....	25
5. Facteurs de risques .....	26
5.1. Exposition maternelle aux toxines environnementales .....	26
5.2. Caractéristiques de la naissance .....	26
5.3. Expositions pendant l'enfance et l'adolescence .....	26

5.3.1. Caractéristiques du cycle menstruel.....	26
5.3.2. Taille corporelle .....	26
5.3.3. Autres expositions précoces.....	27
5.4. Expositions à l'âge adulte .....	27
5.4.1. Caractéristiques du cycle menstruel.....	27
5.4.2. Grossesse et lactation.....	27
5.4.3. Gras du corps .....	28
5.4.4. Activité physique .....	28
5.4.5. Toxines environnementales .....	28
5.4.6. Autres expositions à l'âge adulte.....	28
5.4.7. Cancer .....	29
5.4.8. Maladies cardiovasculaires .....	29
6. Diagnostic.....	29
Chapitre III : Gène <i>MTHFR</i> et l'endométriose .....	
1. Héritabilité et risque familial.....	31
1.1. Héritabilité .....	31
1.2. Risque familial.....	32
3. Epigénétique dans l'endométriose .....	32
3.1. Méthyltransférases de l'ADN .....	32
3.2. Méthylation de <i>HOXA10</i> .....	32
3.3. Acétylation des Histones .....	33
4. Gènes associés à l'endométriose .....	33
5. Mutations épithéliales dans l'endométriose .....	35
6. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs dans l'endométriose.....	36
7. Gènes candidats.....	37
8. Gène de <i>MTHFR</i> (Méthylène Tétrahydrofolat Réductase) .....	37
8.1. Structure du gène .....	37
8.2. Transcription du gène <i>MTHFR</i> .....	38
8.3. Régulation de la signalisation de la <i>MTHFR</i> .....	39
8.4. Protéine <i>MTHFR</i> .....	39
- un domaine catalytique .....	39
- un domaine régulateur.....	39
8.5. Fonction de la protéine <i>MTHFR</i> .....	40



9.1. Variant C677T .....	42
9.2. Variant A1298C.....	43
9.3. Autre variants du gène <i>MTHFR</i> .....	44
9.4. Mécanisme d'action du gène <i>MTHFR</i> dans l'endométriose .....	44
Méthodologie .....	
1. Echantillonnage .....	46
2. Prélèvement sanguin .....	46
3. Méthodologie .....	47
3.1 Extraction d'ADN.....	47
3.2 Estimation de la qualité et de la quantité d'ADN.....	47
3.3. Génotypage du polymorphisme.....	48
3.3.1. Amplification par PCR .....	48
3.3.2. Contrôle des produits PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose .....	50
Résultats et discussion .....	
I. Principales caractéristiques des patientes .....	52
1. Age.....	52
2. Indice de masse corporelle (IMC) .....	53
3. Groupe sanguin.....	55
4. Origine géographique .....	56
1. Exposition in utéro et périnatales (EIU) .....	57
2. Exposition durant l'enfance et l'adolescence .....	58
III . Données cliniques et biologiques.....	60
1. Age aux premiers symptômes.....	60
2. Motif de consultation.....	61
3. Type de douleurs .....	62
4. Classification de l'endométriose .....	63
5. Stades de l'endométriose .....	64
7.2 Antécédents chirurgicaux.....	69
8. Bilan biologique .....	70
8.1. Taux d'AMH.....	70
Conclusion et perspectives.....	74
Références Bibliographique.....	75
Annexes.....	

Résumé.....

## Liste des abréviations

<b>AAGL</b>	<i>American Association of Gynecological Laparoscopists</i>
<b>AP-1</b>	<i>Activating Protein-1.</i>
<b>BBP</b>	Blue de Bromophénol.
<b>BET</b>	Bromured d’Ethidium.
<b>DES</b>	Diéthylstilbestrol
<b>DHF</b>	Dihydrofolate.
<b>DIE</b>	Endométriose profonde infiltrante.
<b>dTMP</b>	Désoxy Thymidine Mono-phosphate.
<b>dUMP</b>	Désoxyuridine monophosphate.
<b>EFI</b>	<i>Endometriosis Fertility Index.</i>
<b>FAD</b>	Flavine Adénine Dinucléotide.
<b>FSH</b>	<i>Follicul Stimulating hormone.</i>
<b>GnRH</b>	<i>Gonadotrophin Relasing Hormon.</i>
<b>HCG</b>	<i>Human chorionic gonadotrophine.</i>
<b>HLA-DR</b>	<i>Human Leucocyte Antigen-DR.</i>
<b>HMLH1</b>	Human MutL homolog 1 gene.
<b>IA</b>	Inhibiteurs de l’aromatase.
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle.
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique.
<b>LH</b>	<i>Luteinizing hormone</i>
<b>LINE-1</b>	<i>Long interspersed Element 1.</i>
<b>MTHFR</b>	Méthylène- tétrahydrofolate réductase.
<b>NaCl</b>	Chlorure de Sodium.
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
<b>NF-Y</b>	<i>Nuclear Factor Y</i>
<b>NGF</b>	Facteur de croissance nerveuse.
<b>NK</b>	<i>Natural Killer</i>
<b>OMS</b>	Organisme mondiale de la santé.
<b>OR</b>	Odds Ratio.
<b>PCB</b>	Polychlorobiphényles.
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Rédaction.</i>

<b>PCR/RFLP</b>	<i>Polymerase Chain Reaction / Restriction Fragment Length Polymorphism.</i>
<b>PGR</b>	<i>Progesterone Receptor.</i>
<b>rASRM</b>	<i>American Society for Reproductive.</i>
<b>RASSF2</b>	<i>Ras-association domain family member 2.</i>
<b>RUNX3</b>	<i>runt-related transcription factor 3.</i>
<b>SAM</b>	<i>S-Adénosyl-Méthionine.</i>
<b>SDS</b>	<i>Sodium Dodécyle Sulfate.</i>
<b>SHBG</b>	<i>Sex-Hormone-Binding Globulin.</i>
<b>SP-1</b>	<i>Protéine de spécificité 1.</i>
<b>SPI-1</b>	<i>Spleen focus forming virus proviral integration oncogene 1.</i>
<b>TBE</b>	<i>Tris Borate EDTA.</i>
<b>TGF-B</b>	<i>Trabsforming Growth Factor-beta.</i>
<b>TV-USG</b>	<i>TransVaginal UltraSonography.</i>
<b>USF1/2</b>	<i>Upstream stimulatory factors.</i>
<b>UV</b>	<i>Ultraviolet.</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Fonctions biologiques des gènes potentiels identifiés en association avec l'endométriose .....	34
<b>Tableau 2</b> : Préparation du milieu réactionnel de la PCR.....	50
<b>Tableau 3</b> : Conditions de la réalisation de la PCR .....	50
<b>Tableau 4</b> : Classification des patientes selon les régions et villes d'Algérie. ....	56

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Coupe frontale de l'appareil génital féminin.....	3
<b>Figure 2</b> : Modification histologique de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel .....	5
<b>Figure 3</b> : Anatomie de l'appareil génital féminin .....	7
<b>Figure 4</b> : Schéma représentant le follicule et l'ovocyte en développement dans le cortex ovarien.....	9
<b>Figure 5</b> : Variation des concentrations au cours du cycle menstruel féminin.....	12
<b>Figure 6</b> : Cycle utérin et variations hormonales .....	13
<b>Figure 7</b> : Différentes étapes du cycle ovarien.....	15
<b>Figure 8</b> : Symptômes de l'endométriose.....	19
<b>Figure 9</b> : Rôle des cellules immunocompétentes dans l'endométriose.....	20
<b>Figure 10</b> : Structure de gène <i>MTHFR</i> .....	38
<b>Figure 11</b> : Différents transcrits de gène <i>MTHFR</i> .....	39
<b>Figure 12</b> : Structure de la protéine MTHFR .....	40
<b>Figure 13</b> : Répercussion de l'activité de la MTHFR .....	41
<b>Figure 14</b> : Différents variants de gène MTHFR .....	42
<b>Figure 15</b> : Répartition des patientes par tranches d'âge. ....	52
<b>Figure 16</b> : Classification des patientes selon l'indice de masse corporelle. ....	54
<b>Figure 17</b> : Répartition des patientes selon les phénotypes des systèmes sanguins ABO.....	55
<b>Figure 18</b> : Répartition des patientes selon leur exposition aux facteurs in utéro et périnataux. ....	57
<b>Figure 19</b> : Répartition des patientes selon la classe d'âge pubertaire. ....	59
<b>Figure 20</b> : Distribution des facteurs de risque chez les patientes à l'âge adulte. ....	59
<b>Figure 21</b> : Répartition des patientes selon la tranche d'âge aux premiers symptômes. ....	60
<b>Figure 22</b> : La répartition des femmes selon leur motif de consultation en pourcentage.....	62
<b>Figure 23</b> : Répartition des patientes selon le type de douleurs. ....	62
<b>Figure 24</b> : Répartition des patientes selon le type des lésions .....	63
<b>Figure 25</b> : Répartition des patientes selon les stades de l'endométriose .....	64
<b>Figure 26</b> : Répartition des patientes selon la localisation de la maladie .....	66
<b>Figure 27</b> : Profil des antécédents médicaux chez les patientes.....	67
<b>Figure 28</b> : Profil des antécédents médicaux dans la population étudiée .....	68
<b>Figure 29</b> : Profil chirurgical des patientes atteintes d'endométriose .....	69
<b>Figure 30</b> : Statut du taux d'AMH dans la population étudiée.....	70
<b>Figure 31</b> : Profil spermatique des partenaires des patientes atteintes d'endométriose .....	71



# **Introduction**

## Introduction

---

L'endométriose est définie comme la présence de tissu semblable à l'endomètre en dehors de l'utérus. Cette maladie, dépendante des œstrogènes, survient généralement au cours des années reproductives de la femme et reste difficile à diagnostiquer et à prendre en charge. Par conséquent, il n'est pas aisé d'en déterminer l'incidence avec précision. Toutefois, la prévalence de l'endométriose est estimée entre 6 % et 10 %. (Chapron *et al.*, 2019).

L'endométriose est classée en quatre stades selon la sévérité, la quantité, la localisation, la profondeur et la taille des lésions : stade I (maladie minimale), stade II (maladie légère), stade III (maladie modérée) et stade IV (maladie sévère) (Mehedintu *et al.*, 2014).

Malgré le fait que de nombreux facteurs notamment hormonaux, inflammatoires, génétiques, épigénétiques et environnementaux soient considérés comme contribuant au développement de l'endométriose, l'étiologie et la pathogenèse de cette maladie ne sont pas encore entièrement élucidées (Li *et al.*, 2023).

Environ 51 % de la prédisposition latente à l'endométriose pourrait être attribuée à des facteurs génétiques. L'ensemble de ces données démontre que l'endométriose est une maladie héréditaire. Un risque accru chez les parents au premier degré (5 à 8 %) suggère que l'endométriose présente une susceptibilité polygénique. Ce niveau de risque relativement élevé (c'est-à-dire supérieur à 5 %, comme dans les maladies polygéniques) indique que l'endométriose est une maladie multifactorielle. Par ailleurs, la présence de différents profils polygéniques pourrait expliquer l'hétérogénéité phénotypique observée chez les patientes (Deiana *et al.*, 2019).

Les variants du gène *MTHFR* (5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase) ont été associés à de nombreuses maladies gynécologiques et obstétricales. Cependant, il existe encore un besoin urgent de réaliser une revue systématique et une méta-analyse afin de synthétiser les données actuelles sur l'association entre ces variants et le risque d'endométriose (Zhang *et al.*, 2025).

Le gène *MTHFR* code une enzyme essentielle impliquée dans le métabolisme des folates, jouant un rôle clé dans la régulation des concentrations de méthionine et d'homocystéine. Son activité dépend de l'acide folique. Cette enzyme est cruciale pour de nombreux processus biologiques, notamment la méthylation de l'ADN et la synthèse des acides nucléiques. Sur le plan structurel, le gène *MTHFR* possède une organisation complexe, il contient quatre transcrits distincts, produits par des mécanismes d'initiation alternative de la transcription et d'épissage alternatif. Ces transcrits codent pour trois polypeptides différents de 657, 680 et 698 acides aminés. Par ailleurs, la région promotrice du gène comprend plusieurs sites de fixation pour les facteurs de transcription (tels que SP1, AP1, AP2, CAAT-box et GC-box), mais ne contient pas de TATA-box, ce qui est inhabituel pour les gènes régulés activement. Ces caractéristiques



## Introduction

---

montrent que *MTHFR* est un gène à régulation complexe, dont les variations peuvent avoir des conséquences significatives sur la santé humaine (Homberger *et al.*, 2000).

En Algérie, aucune étude antérieure ni en cours n'a été réalisée sur l'implication du variant du gène *MTHFR* dans le développement de l'endométriose.

Dans ce contexte, le présent travail vise à :

- étudier les paramètres épidémiologiques et anatomo-cliniques chez les patientes atteintes d'endométriose ;
- Approfondir les connaissances sur les mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogénie de l'endométriose ;
- Explorer la présence et la fréquence de variant C677T du gène *MTHFR* chez les femmes atteintes d'endométriose afin d'évaluer leur éventuelle implication dans la susceptibilité à cette maladie.

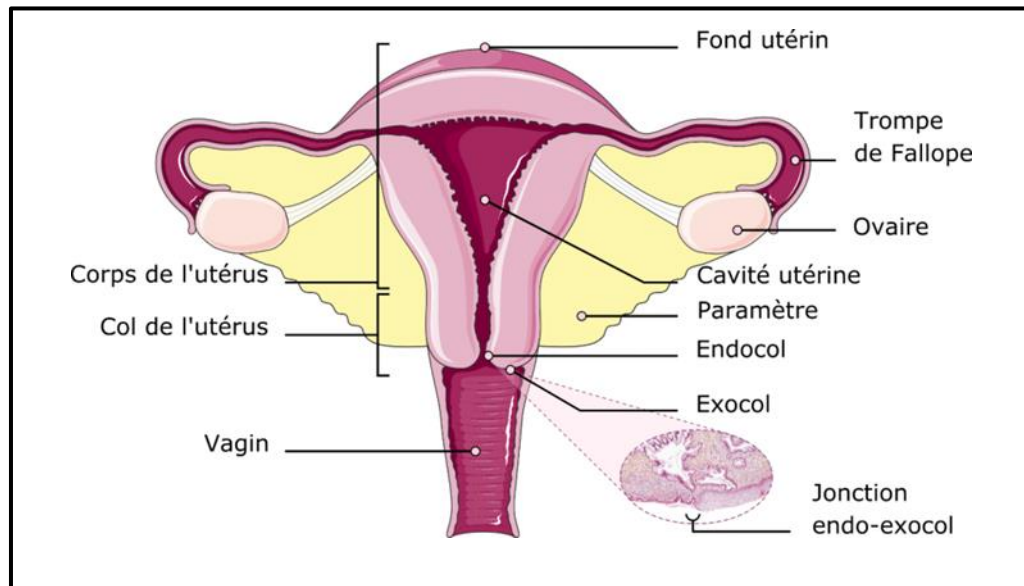


## **Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin**

# Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

## 1. Anatomie et histologie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes impliqués dans la reproduction sexuelle chez la femme, se compose de deux glandes, les ovaires, qui produisent les ovules ; de deux trompes utérines qui conduisent les ovules jusqu'à dans l'utérus ; dans lequel se développe l'œuf fécondé ; du vagin et de la vulve qui constituent les organes de la copulation (Figure 1).



**Figure 1** : Coupe frontale de l'appareil génital féminin (Khenchouche, 2014).

### 1.1 Utérus

#### 1.1.1 Morphologie de l'utérus

L'utérus est l'organe de la nidation et de la gestation. Il est situé dans la cavité pelvienne, entre la vessie et le rectum. En avant, le péritoine forme le cul-de-sac vésico-utérin, tandis qu'en arrière, il forme le cul-de-sac de Douglas ou recto-utérin. C'est un organe sous péritonéal, c'est-à-dire que le péritoine le recouvre et forme les ligaments latéraux de l'utérus appelés également ligaments larges qui viennent le fixer à la paroi pelvienne. Il est également fixé par le vagin et le plancher pelvien (Graziottin & Gambini, 2015).

L'utérus est antéversé (penché en avant) et antéfléchi (plié sur lui-même). Il contient une cavité virtuelle, en dehors de toute grossesse. Sa taille atteint une dizaine de centimètres chez la multipare, mais peut être multipliée par trois lorsqu'il est gravide (Graziottin & Gambini, 2015). L'utérus se divise en trois régions :

# Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

---

- **Le corps utérin :** c'est la partie la plus basse et la plus étroite. C'est une partie principale, où se développe l'embryon pendant la grossesse, il est situé au-dessus du vagin. Il mesure environ 7cm de longueur et 5cm de largeur.
- **Le fond utérin :** la partie supérieure arrondie de l'utérus, au-dessus des points d'entrée des trompes de Fallope, qui se trouve en face du col de l'utérus.
- **Le col de l'utérus :** c'est la partie inférieure et cylindrique, il a un rôle avec le vagin, et aussi sécrète une glaire cervicale qui facilite le passage des spermatozoïdes.
- **L'isthme de l'utérus :** c'est une partie rétrécie qui sépare le corps utérin du col utérin, long de trois à quatre centimètres et d'un diamètre de trois à quatre millimètres qui fait suite à la partie utérine (interstitielle) du tube.

## 1.1.2. Composition histologique de la paroi utérine

### A. La muqueuse du corps utérin appelée endomètre est formée :

- d'un épithélium prismatic simple comportant trois types cellulaires, des cellules sécrétantes (sécrétion de glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales.
- d'un chorion cytotrophoblastique (riche en cellules, pauvre en fibres) contenant des glandes en tube droit ou contourné (selon la phase du cycle), les glandes utérines. L'endomètre subit des variations cycliques importantes sous la dépendance des hormones ovariennes.

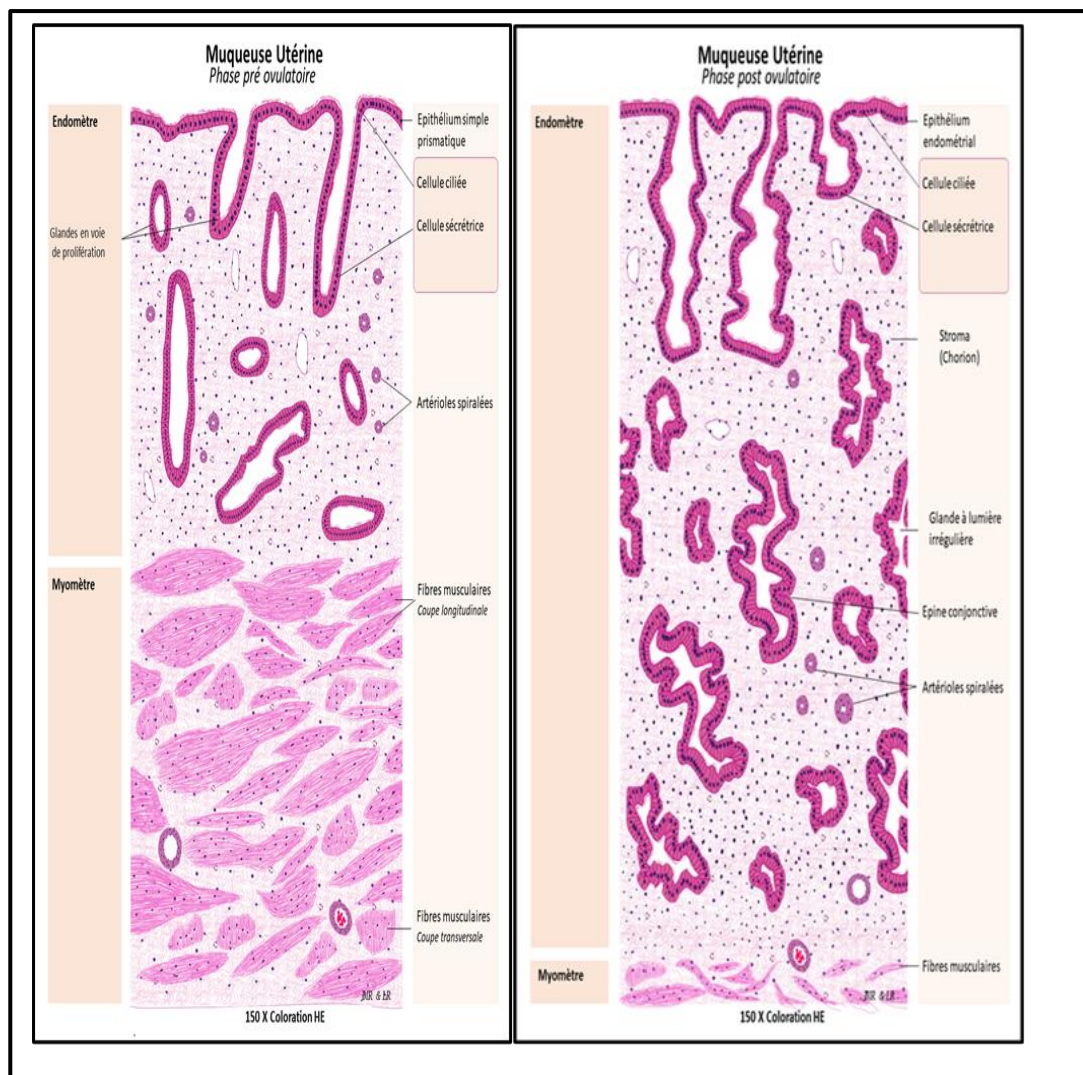
**B. La muqueuse endocervicale :** est formée d'un épithélium cylindrique simple composé de cellules ciliées et de cellules muco-sécrétantes, reposant sur un chorion contenant de nombreuses glandes tubulaires à sécrétion muqueuse. Le produit de sécrétion de l'épithélium et des glandes correspond à la glaire cervicale. En période péri-ovulatoire, la glaire est limpide et fluide, formée d'un réseau de filaments glyco-protéiques à larges mailles, permettant le passage des spermatozoïdes dans le col utérin. En dehors de cette période, la glaire est opaque et visqueuse, empêchant le passage des spermatozoïdes.

## Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

**C. La muqueuse exocervicale :** est formée d'un chorion papillaire sans glandes qui est revêtu par un épithélium pluristratifié pavimenteux non kératinisé identique à l'épithélium vaginal.

**D. La musculature du corps utérin appelée myomètre :** est épaisse et comprend schématiquement trois plans de fibres musculaires lisses ; les couches interne et externe sont à prédominance longitudinale et la couche moyenne très vascularisée est plexiforme. Le myomètre augmente considérablement de volume pendant la grossesse, par hypertrophie des cellules musculaires lisses existantes et par hyperplasie (multiplication cellulaire).

**E. La musculature du col :** est mince et comporte un diaphragme (fibres musculaires lisses circulaires) à chaque extrémité du canal endocervical, le diaphragme interne ou utérin s'hypertrophie pendant la grossesse et ferme le col (FMPIFO, 2009) (Figure 2)



**Figure 2 :** Modification histologique de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel (Morel, 2012)

# Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

---

## 1.2 Vagin

### 1.2.1 Structure générale

Le vagin est un conduit musculo-membraneux, de 7 à 9 cm de long, qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve. Il est doté d'une extrême élasticité qui permet le passage du fœtus et de ses annexes lors de l'accouchement et de la délivrance. Le vagin permet aussi l'évacuation cyclique des débris endométriaux et du sang constituant les menstrues (Szmelskyj *et al.*, 2015).

### 1.2.2 Structure microscopique du vagin

La paroi vaginale comporte les 3 couches :

- **la muqueuse** est formée d'un épithélium pluristratifié pavimenteux, normalement non kératinisé, appelé épithélium malpighien et d'un chorion papillaire, aglandulaire, riche en fibres collagènes et élastiques ; la vascularisation est abondante avec de nombreux plexus veineux laissant transsuder un liquide aqueux qui s'associe à la glaire cervicale pour lubrifier la paroi vaginale.

Plusieurs couches de cellules :

- Couche basale ou germinative : la plus profonde formée de cellules arrondies à noyaux volumineux et cytoplasme basophiles
- Couche parabasale ou basale externe : cellules plus volumineuses que les précédentes
- Couche intermédiaire : plusieurs assises losangiques, polygonales de plus en plus aplaties
- Couche superficielle : 3 à 4 assises de cellules aplaties au noyau pycnotique. Les plus superficielles ont un cytoplasme éosinophile

- **la musculuse** comporte 2 couches de fibres musculaires lisses, un plan interne mal défini de fibres circulaires, formant un sphincter lisse au niveau de l'orifice vulvaire et un plan externe de fibres longitudinales
- **l'adventice** est un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques, bien vascularisé. Les cellules superficielles éosinophiles représentent le stade de différenciations ("maturation") des cellules de l'épithélium vaginal à partir des cellules de l'assise basale.

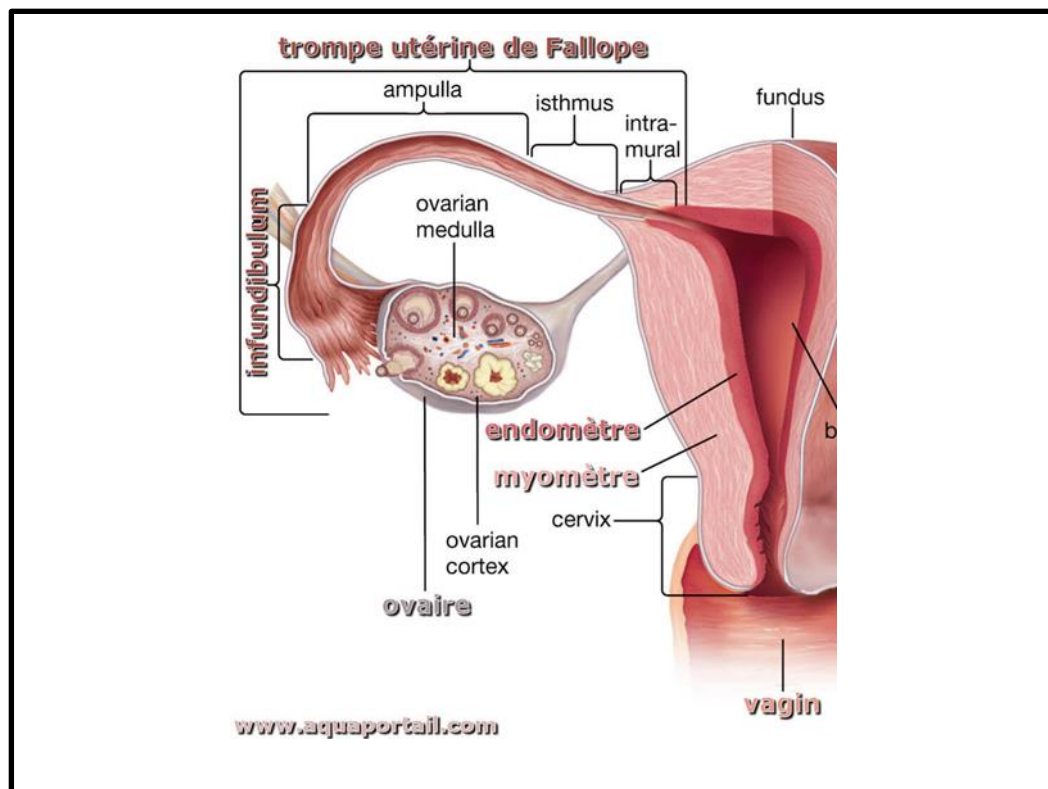
## 1.3 Trompes utérines

### 1.3.1. Description anatomique

Les trompes de Fallope, appelées aussi oviductes, sont deux formations tubulaires latérales (une droite et une gauche), de 10 à 12 centimètres de long, divisées en quatre segments :

## Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

- le **pavillon ou infundibulum**, en forme d'entonnoir, est la portion mobile de la trompe ; il s'ouvre dans la cavité abdominale par l'ostium abdominale et présente des digitations appelées franges qui participent à la captation de l'ovule, lors de la ponte
- l'**ampoule**, segment le plus long, large et courbe, représente les 2/3 de la trompe
- l'**isthme** est un segment étroit et rectiligne - La portion interstitielle, très courte, située dans le corps de l'utérus, s'ouvre dans la cavité utérine par un orifice, l'ostium uterinum (Szmelskyj *et al.*, 2015) (Figure 3).



**Figure 3 :** Anatomie de l'appareil génital féminin (INC, 2011)

### 1.3.2 Structure histologique

La paroi de la trompe comprend 4 tuniques - la muqueuse, la musculuse, la sous-séreuse et la séreuse - qui présentent des variations "régionales":

- la **muqueuse** est épaisse et forme de nombreux replis longitudinaux (visibles macroscopiquement) au niveau de l'ampoule, elle devient ensuite de plus en plus mince et plane quand on se rapproche de l'utérus; comme toute muqueuse, elle est formée d'un épithélium et d'un chorion; L'épithélium prismatique simple comporte des cellules ciliées, des cellules glandulaires, des cellules intercalaires (cellules en voie d'expulsion)



## Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

---

et des cellules basales; Le chorion est un tissu conjonctif lâche très vascularisé, comprenant des vaisseaux sanguins mais aussi de larges fentes lymphatiques

- **la musculuse** comporte deux couches de fibres musculaires lisses, une couche interne circulaire et une couche externe plexiforme à prédominance longitudinale ; la couche musculaire interne, mince au niveau de l'ampoule, s'épaissit "au cours de son trajet" pour former un véritable sphincter au niveau utérin
- **la sous-séreuse**, couche conjunctivoélastique, est très développée et très vascularisée au niveau de l'ampoule
- **la séreuse** mince est revêtue par le mésothélium péritonéal, prolongement de celui du mésosalpinx.

### 1.4 Ovaires

#### 1.4.1. Organisation anatomique

Les ovaires sont deux petits organes pairs ovoïdes aplatis en forme d'amande, de 4cm de long sur 1,5cm d'épaisseur, situés latéralement à gauche et à droite dans la cavité pelvienne. Ils assurent deux fonctions essentielles : La production d'ovocytes matures (ovules), fonction assimilée à une fonction exocrine, et la sécrétion d'hormones stéroïdes (oestrogènes et progestérone), fonction endocrine (Desai *et al.*, 2017).

#### 1.4.2. Structure histologique

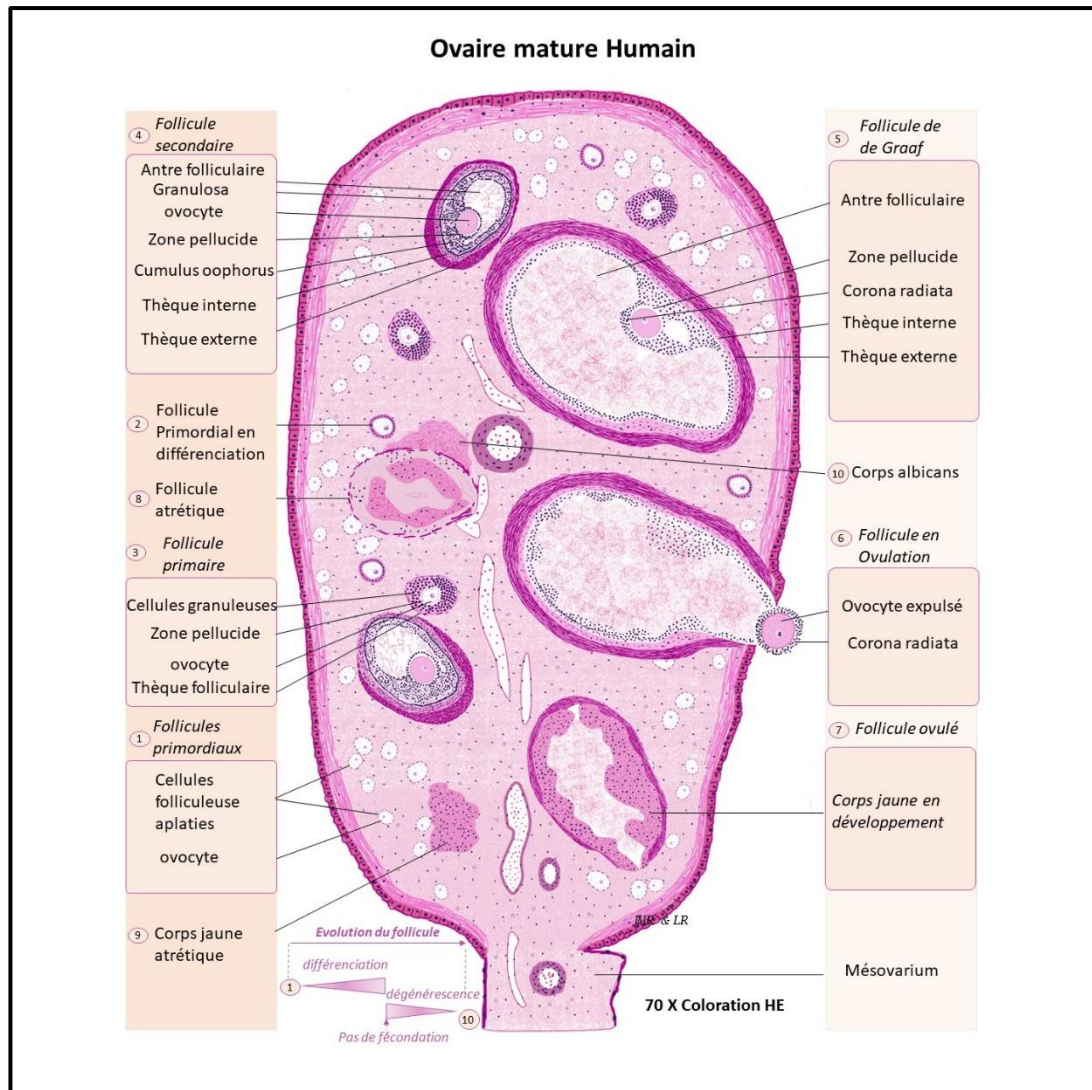
L'ovaire est rattaché au ligament large par un repli péritonéal, le mésovarium qui permet le passage des vaisseaux et des nerfs dans l'ovaire, au niveau du hile ; il est tapissé par un épithélium cubique simple, prolongation du revêtement épithélial pavimenteux du mésovarium ; l'ovaire comprend une zone corticale et une zone médullaire (Figure 4).

- **la zone médullaire** : est formée de tissu conjonctif fibreux dans lequel on distingue : une zone hilaire ; contient des reliquats embryonnaires, des artères et veines ovariennes, vaisseaux lymphatiques, rameaux nerveux et des cellules ganglionnaires. Les cellules du hile ou cellules de Berger, regroupées en amas. Une zone parenchymateuse : faite de tissu conjonctif lâche parcouru par les vaisseaux qui se distribuent à la corticale ou en proviennent.
- **la zone corticale** : comporte une couche conjonctive dense sous-épithéliale, l'albuginée qui donne sa teinte blanchâtre à l'ovaire à l'état frais ; sous l'albuginée, les follicules ovariens gamétogènes, éparpillés dans le stroma (tissu conjonctif particulier à potentialités multiples) contiennent les ovocytes ; il existe aussi des formes de



# Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

dégénérescence des follicules représentées sur ce schéma par les corps fibreux (Bazot *et al.*, 2016).



**Figure 4 :** Schéma représentant le follicule et l'ovocyte en développement dans le cortex ovarien (Desai *et al.*, 2017)

## 2. Physiologie du cycle menstruel

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des modifications physiologiques et anatomiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et du tractus génital du début des menstruations jusqu'aux menstruations suivantes. Il dure théoriquement vingt-huit jours, il est 32 plus ou moins long en fonction des femmes et des mois. Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles (Ganong, 2005).

# Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

---

## 2.1. Phase du cycle menstruel

Il est divisé en plusieurs périodes : les menstruations (seule phase visible), la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale. Son objectif est de préparer l'utérus à la gestation.

### 2.1.1. Phase folliculaire ou proliférative

Elle désigne la période qui s'étend du premier jour des menstruations (qui durent en moyenne cinq jours) à l'ovulation. Elle est de durée variable, c'est elle qui conditionne la durée du cycle menstruel. Elle est sous la dépendance des œstrogènes. Les premiers jours de la phase folliculaire correspondent à la phase régénérative durant laquelle les cellules de la partie basale de la muqueuse et le stroma prolifèrent pour remplacer l'endomètre qui a desquamé. Cette phase a pour objectif la croissance de l'endomètre en vue d'une éventuelle implantation.

Chaque mois, pendant la phase folliculaire, certains follicules mûrissent, mais un seul arrive à maturation : c'est le follicule de Graaf qui libérera son ovocyte. Durant cette phase, il y a un pic de LH (Luteinizing Hormone) qui déclenche l'ovulation trente-six heures après, au quatorzième jour du cycle: le follicule de Graaf éclate et libère l'ovocyte qui passe dans une des trompes de Fallope pour rejoindre l'utérus afin de devenir un ovule, prêt à être fécondé par un spermatozoïde (Salomé, 2013).

### 2.1.2. Phase lutéale ou sécrétrice

Elle débute après l'ovulation et dure quatorze jours. Elle est sous l'influence de la progestérone qui inhibe l'action des œstrogènes de deux manières : en inhibant la synthèse des récepteurs aux œstrogènes et en synthétisant la 17 $\beta$ -hydroxydésydrogénase 2 (17  $\beta$  – HSD2) qui convertit l'estradiol en estrone qui a une faible affinité pour les récepteurs des œstrogènes. Le follicule de Graaf resté dans l'ovaire, se transforme en corps jaune. Après l'ovulation, il y a une fenêtre d'implantation et en l'absence de fécondation, le corps jaune régresse en neuf à onze jours. La progestérone entraîne une réaction inflammatoire avec synthèse de métalloprotéinases, destruction du tissu endométrial fonctionnel, vasoconstriction des artérioles spiralées entraînant une asphyxie de l'endomètre, une nécrose et enfin les menstruations qui démarrent le cycle suivant et qui permettent l'évacuation de la muqueuse utérine (Marieb, 2019).

## 2.2. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

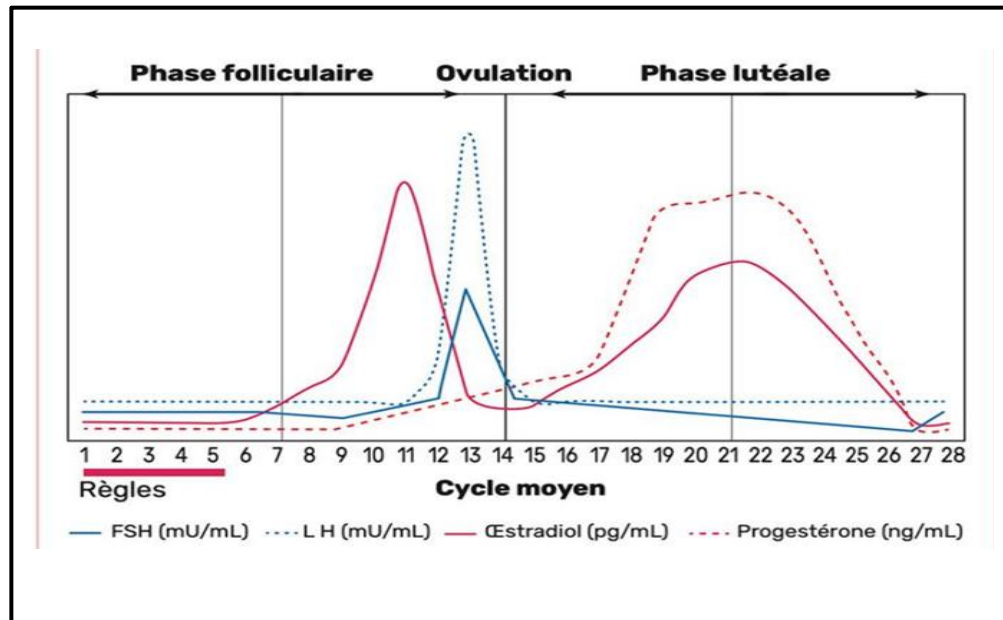
L'hypothalamus, glande située à la base du cerveau, libère de façon pulsatile une hormone, la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*) dans le système vasculaire porte hypothalamohypophysaire. Elle se fixe sur des récepteurs à la surface de l'hypophyse et entraîne la sécrétion mensuelle et pulsatile de deux hormones hypophysaires : la FSH (*Follicule*

## Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

---

*Stimulating Hormone*). La concentration de LH augmente pendant les premiers jours du cycle, puis se maintient en plateau. Trois à quatre jours avant le pic de LH proprement dit, le taux commence à s'élever pour aboutir à l'élévation maximum de 180 % de son taux basal, trente-six heures avant l'ovulation. Le pic de LH s'étale sur un à trois jours. Puis pendant la phase lutéale, le taux de LH décroît lentement jusqu'aux menstruations. Le taux de FSH augmente pendant les premiers jours du cycle (recrutement folliculaire) pour s'établir en un plateau vers la fin de la première semaine (Decornet *et al.*, 2005). Puis survient une décroissance qui est interrompue par un pic de FSH contemporain au pic de LH, de durée brève (un jour) et de moindre amplitude. La baisse du taux de FSH se poursuit au cours de la phase lutéale, avec une remontée lors des trois - quatre derniers jours du cycle, initiant la croissance folliculaire du cycle suivant. Ces deux hormones agissent sur l'ovaire qui produit des œstrogènes et de la progestérone (Decornet *et al.*, 2005).

L'estradiol, principal œstrogène sécrété par l'ovaire, présente un taux stable durant la première semaine de la phase folliculaire et augmente sept jours avant le pic de LH, d'abord lentement puis de plus en plus rapidement. L'estradiol atteint son pic vingt-quatre heures avant celui de la LH, puis il diminue rapidement. Pendant la phase lutéale, il existe une sécrétion d'estradiol, avec un maximum une semaine après l'ovulation au moment de l'implantation embryonnaire. En l'absence de nidation, le taux d'estradiol rejoint son taux basal au moment des menstruations. La concentration de la progestérone est sécrétée en quantité importante durant la phase lutéale, avec un taux qui commence à s'élever dès le pic de LH pour atteindre son maximum cinq à dix jours après celui-ci : c'est la période d'implantation. En l'absence de grossesse, la concentration de progestérone diminue pour rejoindre sa valeur de la phase folliculaire (Figure 5) (Widmaier *et al.*, 2013).



**Figure 5 :** Variation des concentrations au cours du cycle menstruel féminin (Faure, 2010)

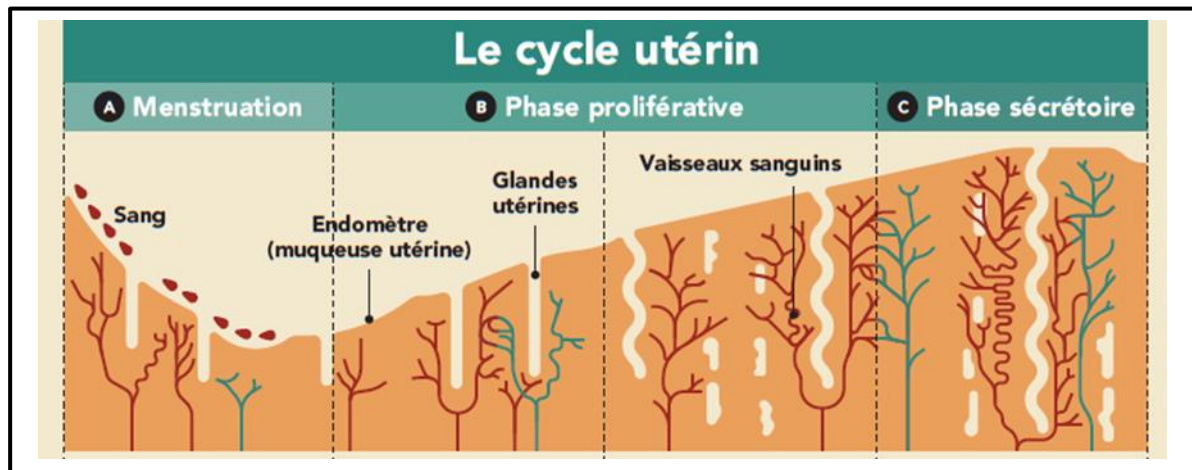
### 2.3. Cycle utérin

L'endomètre subit, au cours du cycle menstruel, des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire puis en l'absence de fécondation, une dégénérescence (menstruations) et une régénération. Ces modifications impliquent surtout les deux tiers supérieurs de la muqueuse utérine soit la partie fonctionnelle de l'endomètre. Le tiers inférieur correspond à la partie basale où les modifications morphologiques sont minimales. Ces modifications cycliques ont pour objectif la création d'un environnement propice à la nidation.

Pendant la phase de desquamation de J1 à J5 en moyenne : La chute du taux d'hormones déclenche le détachement de la muqueuse utérine et les menstruations.

Pendant la phase folliculaire, l'endomètre s'épaissit, l'épithélium de surface se reforme, les glandes s'allongent sous l'effet des œstrogènes.

Pendant la phase lutéale, sous l'effet de la progestérone, il y a une sécrétion de glycogène dans les lumières glandulaires. Les glandes s'allongent mais l'endomètre ne s'épaissit plus (Heffner, 2003).



**Figure 6 :** Cycle utérin et variations hormonales (Beaudin *et al.*, 2014)

### 2.4. Cycle ovarien

#### 2.4.1. Folliculogénèse

L'ovulation est l'aboutissement de la croissance folliculaire qui désigne le processus au cours duquel un follicule passe de follicule primordial à un follicule primaire, secondaire, tertiaire, puis devient un follicule mûr ou follicule de Graaf. La maturation des follicules s'étale sur plusieurs mois (Marieb, 2019).

La croissance folliculaire comporte trois séquences : le recrutement, la sélection et la dominance. Le recrutement est le phénomène qui permet à un follicule primordial de quitter le pool des follicules quiescents pour initier son développement. La transformation du follicule primordial (une couche de cellules épithéliales aplaties, entourées par une membrane basale épaisse) en follicule primaire (une couche de cellules épithéliales cubiques, entourées par une membrane basale épaisse) puis en follicule secondaire (une cavité antrale entourée de deux à six cellulaires formant la granulosa et de la zone pellucide) s'effectue en plusieurs mois, indépendamment de la FSH et de la LH. Environ cinq cents follicules primordiaux commencent cette phase de croissance mais seulement un ou deux arrivent au stade de follicule préovulatoire. Une période supplémentaire de soixante et onze jours conduit le follicule secondaire jusqu'au stade antral précoce. Durant cette période, les cellules de la granulosa prolifèrent, deviennent cuboïdes, mais l'ovocyte est bloqué en prophase de première division méiotique. Au début de la phase folliculaire, il existe dans chaque ovaire une dizaine de follicules à antrum. C'est à ce stade qu'apparaissent les récepteurs à la FSH. La FSH active l'aromatase qui permet aux cellules de la granulosa (entourant l'ovocyte) de sécréter des

## **Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin**

---

œstrogènes. C'est à partir de ce pool qu'est sélectionné le follicule ovulatoire de Graaf qui est le follicule dont les cellules de la granulosa ont acquis le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs de la FSH. Entre le cinquième et le septième jour du cycle menstruel, on observe une chute du taux de FSH, conséquence de la sécrétion d'inhibine et d'estradiol par le follicule de Graaf, entraînant l'arrêt du développement des autres follicules de plus petite taille qui n'ont pas été sélectionnés. Parallèlement, le taux d'estradiol dans le liquide antral du follicule sélectionné augmente (Aggoun, 2018).

### **2.4.2. Ovulation**

La croissance du follicule continue. Progressivement, sous l'influence de la FSH, les cellules de la granulosa acquièrent des récepteurs de la LH. La LH est responsable de la lutéinisation c'est-à-dire la transformation des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (les cellules du cumulus commencent à se dissocier, il y a un arrêt des divisions cellulaires dans la granulosa, le follicule se contracte, la membrane basale s'estompe et les vaisseaux sanguins commencent à pénétrer la granulosa). La majeure partie de la sécrétion de progestérone à ce stade est concentrée dans le liquide folliculaire, une faible partie diffuse dans le plasma où elle peut être détectée avant l'ovulation. La sécrétion d'estradiol culmine vingt-quatre à trente-six heures avant l'ovulation, puis décline ensuite par diminution de l'activité aromatasase. 36 Au quatorzième jour du cycle menstruel, le follicule de Graaf éclate et libère l'ovocyte mûr devenu ovule qui quitte l'ovaire pour être happé par le pavillon tubaire de la trompe correspondante. L'ouverture du follicule est liée à la rupture des différentes couches de la granulosa par des enzymes protéolytiques, secondaires à la sécrétion de prostaglandines sous l'effet du pic de LH et à des phénomènes contractiles. La méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de première division (Marieb, 2019).

### **2.4.3. Corps jaune – lutéinisation**

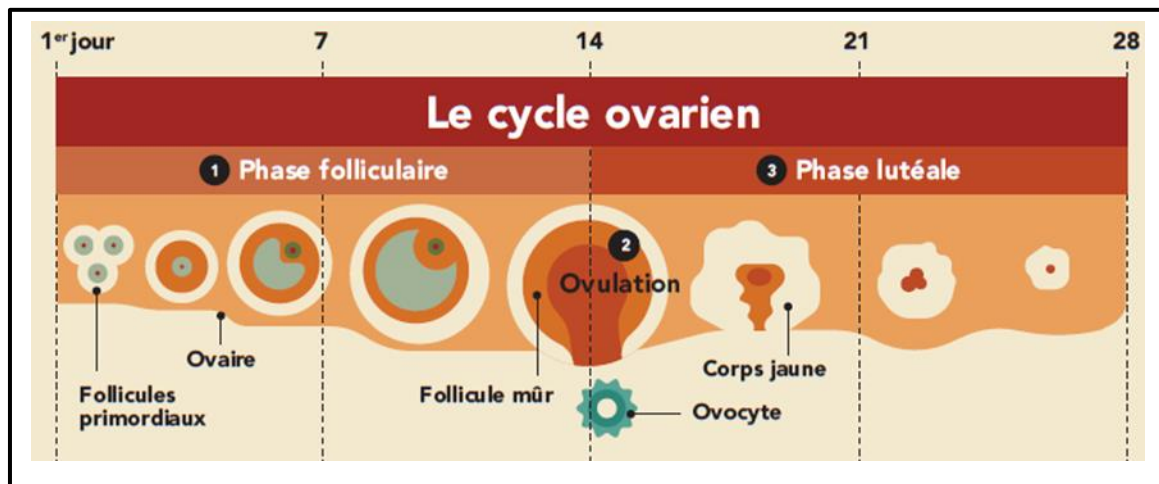
Après expulsion de l'ovocyte, le follicule de Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et devient ce qu'on appelle le corps jaune qui sécrète de l'estradiol et de la progestérone. Il a une durée de vie limitée de quatorze à seize jours environ ; c'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui entraîne l'apparition des menstruations. S'il y a fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, alors il devient cellule-œuf puis préembryon et migre dans l'utérus. Sous l'influence de la hCG (human chorionic gonadotrophine) sécrétée exponentiellement par l'embryon, le corps jaune continue à produire de la progestérone et de l'estradiol durant les trois premiers mois de la grossesse avant de régresser au profit du placenta (Zorn & Savale, 2005).



## Chapitre I : Généralité sur l'appareil reproducteur féminin

### 2.4.4. Lutéolyse

En l'absence de grossesse, le corps jaune involue. On observe une extravasation de sang dans sa partie centrale, une diminution de la circulation sanguine, une lipolyse cellulaire et un envahissement par le tissu conjonctif du corps jaune. Le corps jaune devient un corps blanc (*corpus albicans*) visible parfois à la surface de l'ovaire (Silva *et al.*, 2020) (Figure 7).



**Figure 7 :** Différentes étapes du cycle ovarien (INC, 2012).



## **Chapitre II : Maladie de l'endométriose**



## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 1. Épidémiologie

L'endométriose est une maladie gynécologique fréquente et complexe. Malgré son importance clinique, sa compréhension épidémiologique reste partielle en raison des difficultés liées à son diagnostic. La prévalence et l'incidence de l'endométriose varient donc considérablement selon les populations étudiées, les méthodes diagnostiques employées, ainsi que les contextes géographiques et socio-économiques (Shafrir *et al.*, 2018).

La prévalence de cette maladie est estimée à environ 10 % des femmes en âge de procréer, soit environ 190 millions de femmes dans le monde, selon les estimations de la Banque mondiale de 2017. Toutefois, sa prévalence exacte reste difficile à déterminer, car le diagnostic définitif repose sur une visualisation chirurgicale, ce qui limite l'identification des cas. Les chiffres varient considérablement selon les populations étudiées et les méthodes de diagnostic. Plus précisément, la prévalence est estimée entre 2 et 11 % chez les femmes asymptomatiques, entre 5 et 50 % chez les femmes infertiles, et entre 5 et 21 % chez les femmes hospitalisées pour des douleurs pelviennes. Chez les adolescentes symptomatiques, les taux sont particulièrement élevés, atteignant 49 % chez celles présentant une douleur pelvienne chronique, et jusqu'à 75 % chez celles dont la douleur est résistante aux traitements médicaux. Ces données montrent l'ampleur et la complexité de cette maladie, dont la détection reste encore un défi (Zondervan *et al.*, 2020).

En Europe, il n'existe pas de prévalence exacte de l'endométriose en raison de la diversité des études et des populations étudiées. Cependant, plusieurs recherches menées à l'échelle nationale apportent des estimations, notamment en Espagne où la prévalence était estimée à 1,24 % en 2018 (Medina-Perucha *et al.*, 2022), ou encore au Royaume-Uni avec une prévalence diagnostiquée d'environ 1,5 % dans la population générale (Ballard *et al.*, 2008). Tandis qu'en Italie la prévalence a été calculée à 2 % (Morassutto *et al.*, 2016).

En Afrique, notamment dans une zone rurale du nord de l'Ouganda, la prévalence de l'endométriose a été estimée à 0,2 % parmi les femmes consultant pour des problèmes gynécologiques. Chez les femmes non enceintes en âge de procréer, la prévalence était de 0,3 %, et elle atteignait 0,4 % chez celles présentant des symptômes évocateurs (Somigliana *et al.*, 2012).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 2. Classification des lésions

#### 2.1. American Society for Reproductive (rASRM)

Ce système, est le plus utilisé, est classée l'endométriose en quatre stades en fonction de la gravité, de la taille, de la profondeur, de la localisation et du nombre de lésions. Ces stades sont les suivants :

- Stade I (maladie minimale) : 1 à 5 points. Globalement, les foyers pris individuellement sont inférieurs à 5 mm et sont isolés, sans adhérence.
- Stade II (maladie légère) : 6 à 15 points. Les foyers sont supérieurs à 5 mm et on retrouve la présence d'adhérences et de saignements au niveau des trompes de Fallope et des ovaires.
- Stade III (maladie modérée) : 16 à 40 points. La présence d'adhérences dans la région pelvienne, des kystes sur les ovaires et des lésions d'endométriose autour de la vessie pouvant entraîner des saignements caractérisent ce stade.
- Stade IV (maladie sévère) : plus de 40 points. Les lésions sont en général profondes et de diamètre supérieur à 3 cm. L'endométriose peut se trouver dans des organes non reproducteurs notamment les intestins, la vessie, le foie ou les poumons.

Le système ASRM attribue 20 points aux lésions ovariennes profondes et larges (>3 cm), tandis que la présence d'adhérences denses sur les ovaires et dans les trompes de Fallope obtient 16 points. L'oblitération complète du cul-de-sac postérieur est immédiatement attribuée 40 points et est classée comme une endométriose sévère. La classification rASRM ne fournit aucune information morphologique sur la localisation et la cartographie des lésions endométriosiques ectopiques, en particulier dans les cas d'endométriose profonde infiltrante (DIE) (American Society for Reproductive Medicine, 1997).

#### 2.2. ENZIAN

Le score ENZIAN est un système de notation complémentaire pour compenser l'applicabilité clinique insuffisante du système rASRM. ENZIAN se distingue du rASRM par son inclusion et son accent sur l'endométriose profonde infiltrante (DIE). Les scores obtenus après une analyse ENZIAN ne sont pas incrémentiels, mais plutôt descriptifs en fonction de la localisation des lésions profondes d'endométriose. Le système de classification ENZIAN a montré une précision suffisante avec un faible taux de faux positifs (4 %), et il est très fiable pour la planification chirurgicale (Tuttlies *et al.*, 2005).

## **Chapitre II : Maladie de l'endométriose**

---

### **2.3. Indice de l'infertilité dans l'endométriose (EFI)**

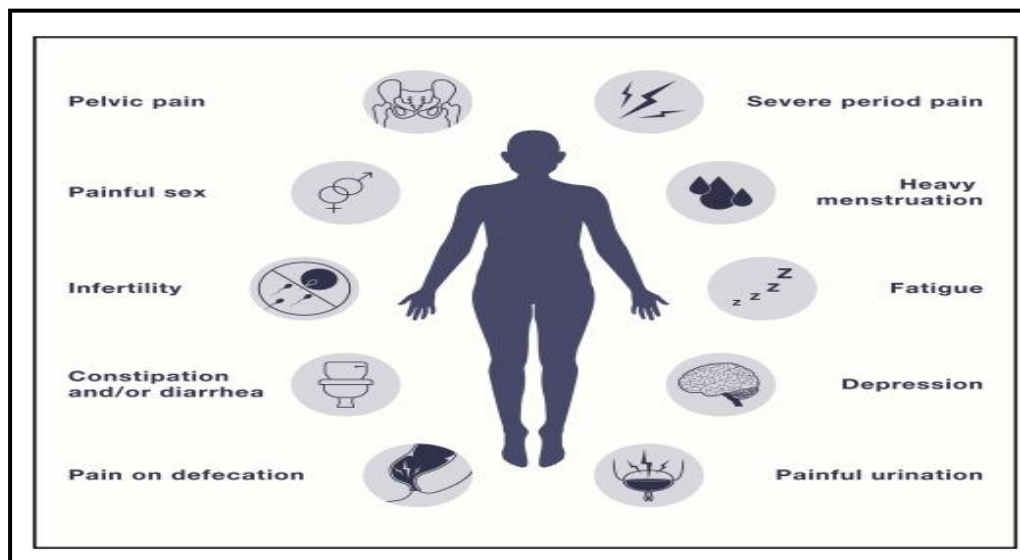
Ce système de notation permettant de déterminer les taux de grossesse chez les patientes atteintes d'endométriose diagnostiquée chirurgicalement qui tentent une conception naturelle, sans recourir à la FIV (fécondation in vitro). Ce système a été développé sur la base d'une analyse statistique complète des données des patientes disponibles, plutôt que sur les hypothèses a priori des systèmes précédents, qui classaient les lésions trouvées dans des catégories prédéterminées souvent incapables de décrire adéquatement la morphologie de la maladie chez toutes les patientes (Adamson& Pasta, 2010).

### **2.4. Association américaine de laparoscopie gynécologique (AAGL)**

L'AAGL est basé sur le site de lésion endométriosique. Tout comme le système ASRM, l'AAGL catégorise l'endométriose en quatre stades, mais il est beaucoup plus fiable pour prédire la complexité chirurgicale. De plus, il existe une corrélation plus forte entre le stade de l'endométriose selon l'AAGL et les symptômes de dysménorrhée, dyspareunie, ainsi que la douleur totale rapportée par les patientes (Abrao *et al.*, 2021).

## **3. Symptomatologie**

L'endométriose est souvent associée à des symptômes tels que douleurs pelviennes chroniques (cyclical et non-cyclical), périodes douloureuses, douleurs pendant les rapports sexuels, ainsi que des douleurs lors de la défécation et de la miction (Figure 1). Comme d'autres conditions de douleur chronique, les femmes atteintes d'endométriose rapportent également souffrir de fatigue et de dépression. La subfertilité et l'infertilité sont significativement plus élevées chez les patientes atteintes d'endométriose comparées à la population féminine générale (Figure 8) (Saundres& Horne, 2021).



**Figure 8 :** Symptômes de l'endométriose (Saundres & Horne, 2021).

La douleur pelvienne, bien que fréquente chez les femmes atteintes d'endométriose, ne suffit pas à elle seule comme indicateur d'endométriose, car elle peut être associée à plusieurs conditions gynécologiques (et non gynécologiques). Cependant, une douleur pelvienne décrite comme chronique, cyclique, persistante ou progressive (c'est-à-dire qui s'aggrave avec le temps) augmente la probabilité d'une association avec l'endométriose. La douleur est généralement d'abord menstruelle (dysménorrhée), mais elle peut évoluer pour inclure des douleurs pelviennes non menstruelles, courantes chez les femmes diagnostiquées d'endométriose. Les femmes atteintes d'endométriose sont plus susceptibles de rapporter de la dyspareunie, de la dyschésie et de la dysurie que les femmes non affectées (Agarwal *et al.*, 2019).

### 4. Physiopathologie de l'endométriose

L'histoire naturelle de la maladie est mal comprise, mais plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la physiopathologie de l'endométriose.

#### 4.1. Menstruation rétrograde

Cette théorie est bien connue sous le nom de théorie de Sampson. Elle reste pertinente depuis sa première description en 1925. L'idée principale de cette théorie est que le sang menstruel contenant des cellules endométriales reflue par les trompes de Fallope perméables dans la cavité péritonéale, où l'implantation de ces cellules pourrait se produire. Après l'implantation, le développement et la croissance de la lésion sont soutenus par l'angiogenèse. Cela est possible grâce à l'activation des macrophages péritonéaux, qui produisent des facteurs angiogéniques, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

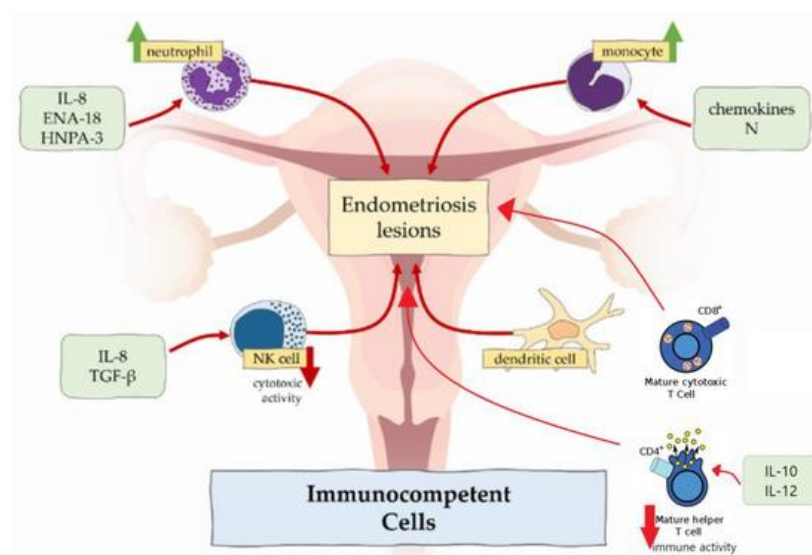
Le problème de cette théorie est que la menstruation rétrograde pourrait expliquer l'endométriose ovarienne et péritonéale superficielle, mais pas l'endométriose infiltrante profonde ou les lésions en dehors de la cavité péritonéale (Yovich *et al.*, 2020).

### 4.2. Métastase bénigne

En 1927, Sampson a supposé qu'une petite quantité de tissu endométrial peut être disséminée à travers les vaisseaux lymphatiques drainant l'utérus pendant les menstruations. Cette théorie peut expliquer l'apparition de l'endométriose dans les ganglions lymphatiques et dans des endroits éloignés, comme les poumons, car des capillaires lymphatiques se trouvent dans presque tous les organes (Jerman & Hey-Cunningham, 2015).

### 4.3. Dysrégulation immunitaire

Dans le cas de l'endométriose, les voies pro-inflammatoires bloquent les fonctions des mécanismes apoptotiques, permettant ainsi aux cellules potentiellement nuisibles de se fixer sur des sites distants. Les cellules immunitaires impliquées dans la formation et le développement ultérieur des lésions endométriales sont les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK, les cellules dendritiques et les cellules T (Kapoor *et al.*, 2021), tout cela est présenté dans la (Figure 9).



**Figure 9 :** Rôle des cellules immunocompétentes dans l'endométriose (Abramiuk *et al.*, 2022).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 4.3.1. Macrophages

Les macrophages détectent et phagocytent les agents pathogènes et les cellules étrangères, agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes pour activer les cellules T et participent à la régénération des tissus de l'endomètre sain. Normalement, les macrophages représentent environ 10 % de la population totale de cellules immunitaires dans la phase proliférative de l'endomètre. Leur nombre varie en fonction de la phase du cycle menstruel, régulé par l'œstrogène et la progestérone. Pendant les menstruations, leur nombre augmente de manière significative en accord avec leur fonction phagocytaire, éliminant les cellules apoptotiques et les débris cellulaires lors de la desquamation de l'endomètre (Vallvé-Juanico *et al.*, 2019).

Dans l'endométriose, le nombre de macrophages est augmenté dans l'endomètre eutopique et dans le liquide péritonéal pendant toutes les phases du cycle menstruel et sans changements cycliques. En revanche, la fonction des macrophages est diminuée en raison de l'expression réduite des molécules CD3, CD36 et annexine A2 (Wu *et al.*, 2013).

Cela entraîne une desquamation incomplète de l'endomètre, la présence et la survie des tissus desquamés dans la cavité péritonéale. Les macrophages péritonéaux libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, IL-8 et IL-1 $\beta$ , qui recrutent des neutrophiles, provoquent l'inflammation et soutiennent le développement des lésions endométriales. Les macrophages produisent également du VEGF, qui favorise l'angiogenèse dans l'endométriose. La prédominance du sous-type de macrophages M2, dans les lésions endométriosiques et dans la cavité péritonéale, favorise classiquement le développement de tumeurs, comme le cancer colorectal et l'ostéosarcome. En outre, les macrophages M2 favorisent la croissance des fibres nerveuses, de sorte que la prédominance de ce sous-type de macrophages pourrait être liée à la douleur sévère ressentie par les femmes atteintes d'endométriose (Izumi *et al.*, 2018).

### 4.3.2. Neutrophiles

Dans l'endomètre sain, les neutrophiles sont impliqués dans la réparation de l'endomètre et la régulation de la prolifération vasculaire cyclique. Chez les femmes atteintes d'endométriose, le nombre de neutrophiles dans le liquide péritonéal est augmenté. Cela pourrait être attribué à la concentration localement accrue de chimiotactiques sécrétés par les cellules épithéliales, tels que l'IL-8, le peptide activateur des neutrophiles épithéliaux 8 (ENA-78) et les peptides humains des neutrophiles 1-3 (HNP1-3), qui attirent les neutrophiles dans la cavité péritonéale (Abramiuk *et al.*, 2022).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 4.3.3. Cellules NK (Natural Killer)

Le rôle des cellules NK produisent des cytokines qui contrôlent l'immunité tumorale et les infections microbiennes. En ce qui concerne l'endométriose, leur fonction cytotoxique est supprimée par l'IL-6, l'IL-15 et le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Par conséquent, les cellules endométriales qui pénètrent dans la cavité péritonéale ont tendance à y rester. Cependant, la quantité de cellules NK ne présente aucune différence entre les femmes atteintes et celles sans endométriose (Jiang *et al.*, 2021).

### 4.3.4. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont responsables de la présentation des antigènes aux cellules T. Il existe deux types de cellules dendritiques : les cellules dendritiques plasmocytoïdes et les cellules dendritiques myéloïdes qui sont impliquées dans l'activation des cellules T et représentent les cellules les plus pertinentes pour l'endométriose. Chez les individus en bonne santé, la quantité de cellules dendritiques augmente pour éliminer les débris endométriaux pendant les menstruations. Chez les femmes atteintes d'endométriose, la densité des cellules dendritiques myéloïdes dans l'endomètre est considérablement réduite. Dans la cavité péritonéale, le nombre de cellules dendritiques augmente et peut favoriser la neuroangiogenèse, provoquant et amplifiant la sensation de douleur (Schulke *et al.*, 2009).

### 4.3.5. Cellules T

Dans l'endométriose, les lymphocytes Th2 représentent la principale population de cellules T, ce qui fait que les cellules potentiellement nuisibles restent non reconnues. D'autre part, la réponse immunitaire des lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th1 dans le liquide péritonéal est supprimée en raison d'une expression accrue de l'IL-10 et de l'IL-12.

De plus, la concentration périphérique des cellules T cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>) et des cellules T activées (HLA-DR) chez les femmes en bonne santé augmente pendant la phase lutéale par rapport à la phase folliculaire du cycle menstruel, mais il n'y a pas de telles fluctuations des cellules T cytotoxiques et activées chez les patientes atteintes d'endométriose (Slabe *et al.*, 2013).

## 4.4. Métaplasie Cœlomique

En 1924, Robert Meyer a supposé que la membrane cœlomique d'origine subit une métaplasie et forme le stroma et les glandes endométriales. C'est la meilleure explication pour les cas d'endométriose ovarienne. Le mésothélium, qui provient de l'épithélium cœlomique recouvrant l'ovaire, possède un grand potentiel métaplasique et peut s'invaginer dans le cortex ovarien. Ces inclusions mésothéliales pourraient se transformer en endométriose par métaplasie. Les

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

facteurs de croissance qui influencent ce phénomène sont encore inconnus (Konrad *et al.*, 2019).

### 4.5. Théorie des restes embryonnaires

Cette théorie a supposé que certains changements dans la différenciation cellulaire ou le déplacement des canaux de Müller durant l'embryogenèse du fœtus peuvent favoriser la dissémination des cellules embryonnaires, les cellules endométriales primordiales. En général, ces cellules sont situées dans le plancher pelvien postérieur et restent inactives jusqu'à la puberté, moment où le processus de formation des lésions endométriosiques commence sous l'effet de la stimulation par les œstrogènes (Signorile *et al.*, 2022).

### 4.6. Théorie du recrutement des cellules souches endométriales

Les cellules souches représentent une minorité de cellules multipotentes caractérisées par un fort potentiel réplicatif, une capacité illimitée d'auto-renouvellement et la faculté de générer des cellules filles plus différenciées.

Dans l'endomètre, plusieurs populations de cellules souches somatiques ont été identifiées, notamment des cellules souches épithéliales, mésenchymateuses et des populations mixtes. Les cellules souches épithéliales, localisées dans la couche basale, participent à la régénération de la couche fonctionnelle durant la phase proliférative du cycle menstruel. Les cellules souches mésenchymateuses, quant à elles, se trouvent dans la zone périvasculaire des couches basale et fonctionnelle et contribuent à la formation du stroma endométrial.

La migration des cellules souches endométriales peut s'expliquer par plusieurs mécanismes. Le premier est leur présence dans le sang menstruel, ce qui permet leur passage dans la cavité péritonéale via des trompes de Fallope perméables. Le deuxième mécanisme repose sur une migration cellulaire anormale au cours de l'organogenèse du tractus reproducteur féminin, en lien avec une expression aberrante des gènes *WNT* et *HOX*. Enfin, les cellules souches d'origine endométriale peuvent pénétrer passivement dans les espaces angiolymphatiques pendant la menstruation et se propager via la circulation sanguine ou lymphatique.

Une fois migrées vers des sites ectopiques, ces cellules souches peuvent adhérer aux tissus environnants et initier la formation de lésions endométriosiques (Djokovic & Calhaz-Jorge, 2015).

### 4.7. Théorie des Cellules Souches Dérivées de la Moelle Osseuse

Les cellules souches de la moelle osseuse, qui circulent via les vaisseaux sanguins, s'installent dans les tissus mous au lieu d'aller dans l'endomètre, tandis qu'un nombre réduit de cellules est recruté vers l'endomètre eutopique. Le dysfonctionnement de l'axe *CXCL12/CXCR4* est



## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

pourrait entraîner le mauvais emplacement des cellules souches. L'avantage de la théorie des cellules souches dérivées de la moelle osseuse est sa capacité à expliquer l'endométriose extrapelvienne sans recourir au concept de "métastases bénignes" (Wang *et al.*, 2020).

### 4.8. Déséquilibre hormonal

La dysrégulation hormonale qui se représente sous la forme une résistance à la progestérone et une dominance des œstrogènes entraîne le développement de l'endométriose (Marquardt *et al.*, 2019).

#### 4.8.1. Œstrogène

L'endométriose est souvent qualifiée de « maladie dépendante des œstrogènes ». La raison de cette affirmation est simple : l'endométriose touche principalement les femmes en âge de procréer, mais elle peut également apparaître chez les femmes postménopausées si elles présentent un taux élevé d'œstrogènes ou suivent un traitement de substitution œstrogénique.

Dans l'endométriose, des niveaux plus élevés d'estradiol dans le sang menstruel, ainsi qu'une expression anormale des enzymes impliquées dans le métabolisme des œstrogènes, ce qui peut conduire à une concentration accrue d'œstrogènes et à une inhibition de l'inactivation de la synthèse des œstrogènes.

De plus, les œstrogènes sont capables de stimuler la croissance des fibres nerveuses périphériques en régulant à la hausse les facteurs de croissance nerveuse (NGF), provoquant ainsi une douleur nociceptive. (Lacmceva *et al.*, 2023).

#### 4.8.2. Progestérone

L'expression du récepteur de la progestérone (PGR) est induite par l'action des œstrogènes via leur récepteur ER $\alpha$ . Le PGR possède deux isoformes : PR-A et PR-B, dont l'expression augmente pendant la phase proliférative et diminue après l'ovulation. Le PGR exprimé inhibe l'expression d'ER $\alpha$ , établissant ainsi un système de rétroaction.

Dans l'endométriose, en raison du faible rapport ER $\alpha$ :ER $\beta$  et des niveaux élevés d'œstrogènes, une résistance à la progestérone se développe : PR-B est indétectable et les niveaux de PR-A sont significativement plus bas que dans l'endomètre des individus sains. La résistance à la progestérone se manifeste par une réponse réduite à la progestérone des cellules stromales endométriales.

Par conséquent, pour compenser le manque de progestérone, la thérapie progestative est l'une des options de traitement hormonal pour l'endométriose. Cette thérapie réduit la douleur pelvienne liée à l'endométriose et élimine les lésions endométriales visibles par laparoscopie (Kim *et al.*, 2013).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 4.9. Altérations de la régulation épigénétique

Ces dernières années, un nombre croissant de preuves suggère que les changements épigénétiques jouent un rôle dans le développement de l'endométriose. Les changements épigénétiques sont des altérations de l'expression génique sans modification de la séquence de l'ADN. Ils se manifestent par des altérations de la méthylation de l'ADN, de l'acétylation des histones, de la transcription de l'ARN, du remodelage de la chromatine, etc. L'épigénome peut être influencé par des facteurs environnementaux tels que le comportement social, le métabolisme et les carences nutritionnelles (Asghari *et al.*, 2018).

### 4.10. Micro-ARNs

Les micro-ARNs sont de courtes molécules d'ARN non codantes qui régulent la traduction de l'ARNm post-transcriptionnel par répression et dégradation de l'ARNm. Dans l'endométriose, le spectre de micro-ARNs est anormal. Par exemple, le miRNA-135a/b, le miR-199, le miRNA-96b, le miR-126 et le miRNA-223....(Taegue *et al.*, 2010 ; Xue *et al.*, 2022).

### 4.11. Voies carcinogénétiques dans l'endométriose

Bien que l'endométriose soit classée comme une maladie bénigne, elle a néanmoins le potentiel de se transformer en malignité. Cette transformation est relativement rare et se développe dans 1 % des patientes atteintes d'endométriose. La transformation maligne liée à l'endométriose affecte le plus fréquemment les ovaires, et les types les plus courants de malignité ovarienne sont le carcinome endométrioïde ovarien et le carcinome à cellules claires ovariennes, qui sont présents dans 76 % des cas.

Plusieurs voies carcinogénétiques ont été rapportées pour la transformation maligne liée à l'endométriose, comme la division cellulaire incontrôlée, l'infiltration des tissus voisins, la néoangiogenèse et l'évasion de l'apoptose pourraient être causées par la déméthylation des oncogènes et l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeur. Par exemple, les événements suivants sont impliqués dans la transformation maligne de l'endométriose : l'hyperméthylation du promoteur du gène *human mutL homolog 1 (hMLH1)*, ce qui entraîne une diminution de l'expression du gène de réparation des erreurs de réplication de l'ADN, l'hypométhylation de l'élément intercalé *long-1 (LINE-1)*, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur *runt-related transcription factor 3 (RUNX3)* et *Ras-association domain family member 2 (RASSF2)* par leur hyperméthylation du promoteur. De plus, dans le cas du cancer endométrioïde, on a trouvé un impact de l'activation de l'oncogène *KRAS* et de l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *PTEN*. La perte d'activité de *PTEN* est supposée être un événement précoce dans la transformation maligne de l'endométriose et est liée à la mutation du gène *PTEN* lui-même. En outre, dans l'endométriose infiltrante profonde, il y a des mutations

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

somatiques dans les gènes moteurs du cancer *ARID1A*, *PIK3CA*, *KRAS* et *PPP2R1A* (Anglesio *et al.*, 2017).

### 5. Facteurs de risques

#### 5.1. Exposition maternelle aux toxines environnementales

L'exposition prénatale au diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène synthétique, a été associée à un risque accru d'endométriose, en raison de l'apparition d'anomalies structurelles des organes reproducteurs et d'une expression altérée des récepteurs aux œstrogènes. Cette altération pourrait favoriser la menstruation rétrograde ainsi qu'un dysfonctionnement du système immunitaire.

Par ailleurs, l'exposition à la fumée de cigarette pendant la grossesse pourrait perturber les niveaux d'hormones circulantes chez la mère, soulignant ainsi le rôle potentiel du milieu hormonal maternel dans l'étiologie de l'endométriose (Missmer *et al.*, 2004).

#### 5.2. Caractéristiques de la naissance

Bien que peu d'études aient évalué le poids à la naissance et le risque d'endométriose, les preuves actuelles suggèrent un risque plus élevé chez les femmes nées avec un faible poids de naissance par rapport à celles nées avec un poids de naissance normal ou élevé. Les différences de poids à la naissance peuvent refléter des variations dans le milieu hormonal de l'environnement intra-utérin ou dans l'adéquation de l'apport sanguin au fœtus pendant la grossesse (Upson *et al.*, 2015).

#### 5.3. Expositions pendant l'enfance et l'adolescence

##### 5.3.1. Caractéristiques du cycle menstruel

Un âge précoce à la ménarche a été systématiquement associé à un risque accru d'endométriose, probablement en raison d'un environnement hormonal modifié ou d'une exposition plus précoce et prolongée à la menstruation rétrograde. Par ailleurs, des cycles menstruels plus courts (<26 jours) à la fin de l'adolescence (18-22 ans) ont été corrélés à un taux plus élevé d'endométriose, comparativement aux cycles de 26 à 31 jours (Nnoaham *et al.*, 2012).

##### 5.3.2. Taille corporelle

Les données actuelles suggèrent une association inverse entre la corpulence pendant l'enfance et l'adolescence et le risque d'endométriose. Les femmes ayant rapporté une corpulence plus élevée, comparée à une corpulence mince à l'âge de 8 ans et au moment de la ménarche, présentaient un risque plus faible de développer une endométriose. En revanche, les cas présentant une corpulence plus faible durant l'enfance étaient plus susceptibles de souffrir de formes avancées de la maladie (stades III/IV) par rapport aux formes précoces (stades I/II).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

Par ailleurs, la taille adulte pourrait refléter les expositions à des facteurs de croissance durant l'enfance. Une taille adulte plus élevée serait ainsi associée à une probabilité accrue de développer une endométriose, comparativement à une taille plus petite (Shah *et al.*, 2013).

### 5.3.3. Autres expositions précoces

L'exposition à la fumée passive intérieure pendant l'enfance/l'adolescence pendant plusieurs heures par jour, une activité physique plus importante avant la ménarche, ainsi que des coups de soleil plus sévères ou fréquents pendant l'enfance/l'adolescence ont toutes été associées à un risque plus élevé d'endométriose, mais nécessitent des répliques et des investigations supplémentaires (Kvaskoff *et al.*, 2013).

### 5.4. Expositions à l'âge adulte

#### 5.4.1. Caractéristiques du cycle menstruel

Les cycles menstruels plus courts à l'âge adulte ont été systématiquement associés à un risque accru d'endométriose. Des preuves moins cohérentes ont été accumulées concernant la durée mensuelle des règles, la régularité des cycles menstruels, l'abondance du flux menstruel et l'utilisation de tampons (Matalliotakis, 2008).

#### 5.4.2. Grossesse et lactation

Bien que la grossesse puisse jouer un rôle important dans l'étiologie de l'endométriose, elle constitue également une période clé pour sa détection, notamment chez les femmes asymptomatiques souffrant d'infertilité. Cela rend l'évaluation des associations entre grossesse et endométriose méthodologiquement complexe. Une association inverse a été observée entre la parité et le risque d'endométriose. Il est important de noter que les femmes atteintes d'endométriose présentent un risque d'infertilité environ deux fois plus élevé que celles qui n'en sont pas atteintes.

Par ailleurs, une durée plus longue de l'allaitement, en particulier l'allaitement exclusif, est associée à un risque réduit d'endométriose. Cette association pourrait s'expliquer en partie par la prolongation de l'aménorrhée post-partum. La grossesse et l'allaitement induisent des modifications hormonales, notamment une augmentation des niveaux de progestérone et de prolactine, qui pourraient inhiber l'implantation et/ou la croissance des lésions endométriales. Alternativement, l'allaitement pourrait atténuer les symptômes douloureux, réduisant ainsi la probabilité d'une évaluation chirurgicale chez les femmes ayant déjà eu des enfants (Flarland *et al.*, 2017).

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

### 5.4.3. IMC

Selon la littérature, une association inverse constante a été observée entre l'indice de masse corporelle (IMC) à l'âge adulte et le risque d'endométriose. Par ailleurs, les femmes présentant un rapport taille-hanches (indicateur de la distribution des graisses corporelles) inférieur à 0,60 présentent un risque d'endométriose presque trois fois plus élevé que celles dont le rapport se situe entre 0,70 et 0,79. En outre, l'accumulation de graisses périphériques, par opposition à la graisse viscérale, a été associée à un ratio plus élevé d'œstrogènes par rapport aux androgènes, ce qui pourrait influencer le développement ou la progression de la maladie (McCann *et al.*, 1993).

### 5.4.4. Activité physique

La relation entre l'activité physique et l'endométriose a été incohérente, probablement en raison de la causalité inverse, les symptômes de l'endométriose affectant les niveaux d'activité physique. Selon la littérature, une diminution du risque d'endométriose d'environ 40 à 80 % a été observée en lien avec une pratique régulière de l'exercice physique. Toutefois, une réduction plus modeste et non significative du risque a été rapportée chez les femmes présentant les niveaux d'activité physique les plus élevés, comparativement à celles ayant les niveaux les plus faibles. Cette association pourrait s'expliquer par le fait que l'activité physique est connue pour moduler les niveaux hormonaux, notamment en réduisant les concentrations d'œstrogènes en phase lutéale et en augmentant les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), ce qui pourrait potentiellement influencer le développement de l'endométriose (Vitonis *et al.*, 2010).

### 5.4.5. Toxines environnementales

Les produits chimiques perturbateurs endocriniens tels que les polychlorobiphényles (PCB) et la dioxine peuvent influencer le risque d'endométriose en perturbant les niveaux hormonaux circulants et/ou en dysrégulant le système immunitaire. Cependant, la littérature reste inconsistante, probablement en raison de la taille des échantillons, des fenêtres d'exposition variables et des différences dans les populations témoins (Smarr *et al.*, 2016).

### 5.4.6. Autres expositions à l'âge adulte

Bien que les femmes fumeuses présentent des niveaux d'œstrogènes endogènes plus faibles, elles sont également exposées à des niveaux plus élevés d'œstrogènes exogènes issus des composés organochlorés. Un risque accru d'endométriose a été observé chez les femmes infertiles consommant de l'alcool ou de la caféine. Toutefois, certaines études ont rapporté une association inverse entre la consommation d'alcool et l'endométriose. Par ailleurs, il a été démontré que le travail de nuit perturbe la sécrétion circadienne des œstrogènes et est associé

## Chapitre II : Maladie de l'endométriose

---

à un risque accru de maladies hormonodépendantes, telles que le cancer du sein (Shafrir *et al.*, 2018).

### 5.4.7. Cancer

L'une des associations les plus régulièrement démontrées est celle entre l'endométriose et les cancers de l'ovaire de type cellules claires et endométrioïde. Il est essentiel de déterminer si ce risque accru concerne tous les phénotypes de l'endométriose ou s'il est principalement (voire exclusivement) lié à la présence d'endométriomes (Kvaskoff *et al.*, 2015).

### 5.4.8. Maladies cardiovasculaires

L'endométriose a été associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde, l'angine confirmée par angiographie et le pontage coronarien. Environ 50 % de cette association pourrait s'expliquer par le taux élevé d'hystérectomie et d'oophorectomie chez les femmes atteintes d'endométriose. Par ailleurs, un risque accru d'hypertension, d'hypercholestérolémie et d'athérosclérose subclinique a également été observé chez ces femmes (Mu, 2016 ; Mu *et al.*, 2017).

## 6. Diagnostic

Les méthodes d'imagerie telles que l'échographie transvaginale (TV-USG) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont adaptées au diagnostic de deux phénotypes d'endométriose. L'endométriose infiltrante profonde, qui peut se manifester dans le rectosigmoïde, les ligaments utérosacrés, et le septum rectovaginal, ainsi que les endométriomes, une condition pour laquelle l'échographie transvaginale est la méthode de premier choix. De plus, les lésions du sigmoïde, iléocæcale et urologiques peuvent être détectées avec des techniques radiologiques complémentaires, telles que l'échographie.

Actuellement, le diagnostic le plus précis de l'endométriose est la laparoscopie, avec inspection de la cavité abdominale et confirmation histologique des lésions suspectes. Ce type de diagnostic est particulièrement utile pour détecter, grâce à des biopsies, des lésions microscopiques occultes chez les femmes présentant ou non de l'endométriose visible. Cependant, cette méthode est coûteuse et invasive, offrant des risques pour la patiente liés à la procédure, tels que des saignements et des infections. Ainsi, d'autres méthodes peuvent avoir des avantages par rapport à celle-ci, telles que les méthodes d'imagerie et les biomarqueurs (Rolla, 2019).



## **Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose**

### 1. Héritabilité et risque familial

#### 1.1. Héritabilité

Les causes de l'endométriose demeurent en grande partie inconnues, mais la maladie présente une héritabilité estimée à environ 50 %, dont environ 26 % serait attribuable à la variation génétique commune (Rahmioglu *et al.*, 2023).

L'analyse des données issues d'une large cohorte de jumelles a permis d'estimer que la susceptibilité à l'endométriose est influencée à environ 47 % par des facteurs génétiques. Les 53 % restants sont attribués à des facteurs environnementaux propres à l'individu. En revanche, aucun effet significatif n'a été observé pour les facteurs environnementaux partagés entre membres d'une même famille. Cela suggère que l'endométriose est une maladie multifactorielle, dans laquelle les composantes génétiques et les expositions individuelles jouent un rôle important et donc les gènes contribuent de manière significative dans les manifestations phénotypiques de cette maladie (Saha *et al.*, 2015).

Le mode probable d'héritage de l'endométriose est polygénique et multifactoriel. Le risque de 5 à 8 % observé chez les parents au premier degré est plus cohérent avec l'implication de plusieurs gènes ou de multiples allèles sur un même locus, plutôt qu'avec un seul gène mutant dominant ou récessif. Bien qu'il soit possible que certaines formes mendéliennes coexistent, l'hypothèse d'un héritage polygénique est nécessaire si l'on considère l'endométriose comme une entité unique. Cette hypothèse est renforcée par la gravité accrue observée dans les cas familiaux, puisque plus une maladie polygénique est sévère, plus la charge génétique sous-jacente est importante. Ainsi, plus la proportion de membres affectés dans une famille est élevée, plus le cas index (proband) a de chances de présenter une forme sévère de la maladie. Le nombre de gènes nécessaires pour expliquer l'héritabilité observée est relativement faible. Par exemple, si trois gènes sont impliqués, chacun avec deux allèles, cela donne 27 classes génotypiques différentes. Avec trois allèles par locus et deux loci, il y aurait 36 génotypes possibles. Au fur et à mesure que le nombre de classes génotypiques augmente, la distribution des phénotypes dans la population tend à se rapprocher d'une distribution normale. Ainsi, une variation continue des caractéristiques peut être expliquée par seulement quelques gènes (Bischoff & Simpson, 2004).



## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriase

---

### 1.2. Risque familial

Selon la littérature, le risque de développer l'endométriase est fortement influencé par des antécédents familiaux. Avoir une sœur atteinte multiplie par trois la probabilité de développer la maladie, un risque encore plus élevé lorsqu'il s'agit de jumelles ou de plusieurs sœurs concernées. Bien que certains facteurs comme le tabagisme, une ménarche précoce ou un faible IMC soient associés à une élévation modérée du risque, l'influence du lien familial demeure significative, même après prise en compte des habitudes de vie. Cela souligne l'importance des facteurs génétiques ou des éléments communs au sein du milieu familial dans la susceptibilité à l'endométriase (Kim *et al.*, 2021).

### 3. Epigénétique dans l'endométriase

Les cellules stromales endométriales ou endométriosiques ne présentent aucune mutation somatique, peut-être parce que les lignées cellulaires mésenchymateuses sont programmées embryologiquement de manière à ne pas accumuler facilement de mutations ni à subir une transformation maligne, contrairement aux cellules épithéliales. Cependant, les cellules stromales endométriosiques ou adénomyotiques présentent un grand nombre d'anomalies épigénétiques (Bulun *et al.*, 2023).

#### 3.1. Méthyltransférases de l'ADN

Les enzymes méthyltransférases de l'ADN sont responsables de la méthylation de l'ADN. Normalement, l'expression des méthyltransférases de l'ADN dans l'endomètre est régulée par les œstrogènes et la progestérone et varie en fonction de la phase du cycle. Ces enzymes sont importantes pour la décidualisation de l'endomètre. Chez les patientes atteintes d'endométriase, une hyperméthylation de l'ADN des cellules locales se produit en raison de l'expression accrue des méthyltransférases de l'ADN (DNMT1, DNMT3A et DNMT3B) (Marquardt *et al.*, 2023).

#### 3.2. Méthylation de *HOXA10*

Les changements dans la méthylation des gènes *HOXA10* (*Human Homeobox A10*) sont importants car la dysrégulation de certains de ces gènes peut conduire à l'endométriase. L'expression de *HOXA10* est régulée par les œstrogènes et la progestérone. Ces gènes jouent un rôle important dans les changements endométriaux tout au long du cycle menstruel normal, ils régulent la croissance de l'endomètre, sa différenciation, et l'implantation embryonnaire. Chez les patientes atteintes d'endométriase, l'expression de *HOXA10* est diminuée pendant la phase sécrétoire, et cela entraîne une réceptivité utérine réduite, ce qui explique l'infertilité liée à l'endométriase. Probablement, l'expression du gène *HOXA10* est réduite en raison de

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

l'hyperméthylation du promoteur du gène *HOXA10* dans le tissu endométrial (Koukoura *et al.*, 2016).

### 3.3. Acétylation des Histones

Les enzymes histone désacétylases (HDACs) modulent l'acétylation des histones, influençant ainsi la régulation de la transcription génique. Dans l'endométriose, l'activité accrue des HDAC1 et HDAC2 entraîne une hypoacétylation des cyclines, favorisant la progression du cycle cellulaire (Lacmceva *et al.*, 2023).

L'équilibre entre HDACs et histone acétyltransférases est crucial pour le contrôle de l'expression génique : l'acétylation des résidus de lysine stimule la transcription, tandis que la désacétylation la réprime. Chez les femmes atteintes d'endométriose, l'endomètre eutopique et les lésions présentent un état d'hypoacétylation global, associé à une surexpression des gènes *HDAC1*, *HDAC2* et à une diminution de *SIRT1*. Par ailleurs, une altération de la régulation hormonale (œstrogène et progestérone) des HDACs a été observée dans les implants ectopiques (Laganà *et al.*, 2019).

## 4. Gènes associés à l'endométriose

Les variants génétiques situés au sein même de certains gènes peuvent avoir des effets biologiques directs via l'expression ou la fonction de ces gènes, comme c'est le cas pour *GREB1* et *FNI* dont la localisation chromosomique est illustrée dans l'ANNEXE I. En revanche, les SNPs présents dans des introns ou dans des régions intergéniques pourraient influencer l'expression de gènes voisins par des mécanismes de régulation locale (effet cis), ou agir à distance sur des gènes situés sur d'autres chromosomes (effet trans). Le tableau 1 présente un aperçu des fonctions des gènes les plus proches des variants associés au risque d'endométriose. Toutefois, des études fonctionnelles supplémentaires sont nécessaires pour élucider précisément leur rôle dans le développement de la maladie (Rahmioglu *et al.*, 2015).

### Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

**Tableau 1 :** Fonctions biologiques des gènes potentiels identifiés en association avec l'endométriose (Rahmioglu *et al.*, 2015)

Gène	La fonction du gène
<b><i>WTNT4</i></b>	Un gène codant pour une protéine qui est essentiel au développement des organes reproducteurs féminins (le péritoine et l'endomètre).
<b><i>GREB1</i></b>	Un gène de réponse précoce dans la voie de régulation des œstrogènes, impliqué dans la croissance des cellules cancéreuses du sein dépendante des hormones. Son expression était augmentée dans les lésions endométriosiques péritonéales eutopiques par rapport à l'endomètre eutopique.
<b><i>ETAA1</i></b>	Code pour un antigène spécifique de la surface cellulaire dans les tumeurs de la famille d'Ewing, qui est un groupe de cancers se formant dans les os ou les tissus mous, partageant des caractéristiques communes car ils se développent à partir du même type de cellule souche dans le corps.
<b><i>FN1</i></b>	Impliqué dans les processus d'adhésion et de migration cellulaire, y compris l'embryogenèse, la cicatrisation des plaies, la coagulation sanguine, la défense de l'hôte et la métastase. Il a été montré que SOX2, un gène codant pour un facteur de transcription qui cible FN1, est un gène clé régulant la migration cellulaire dans le cancer de l'ovaire.
<b><i>ID4</i></b>	Un oncogène ovarien, qui est également impliqué dans les voies de régulation liées à la méthylation dans la cancérogenèse du sein. Il est aussi surexprimé dans les lignées cellulaires de cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du sein.
<b><i>NFE2L3</i></b>	Un facteur de transcription suggéré comme étant impliqué dans la différenciation cellulaire, l'inflammation et la cancérogenèse. Son expression a été augmentée dans les cellules de cancer du sein humain et dans des échantillons de tissus de carcinome testiculaire.
<b><i>miRNA_148a</i></b>	Un microARN ayant un rôle dans la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -cadhérine, qui pourrait jouer un rôle dans le développement de l'endométriose en régulant l'homéostasie des hormones sexuelles et la fibrogénèse

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

<b><i>HOXA10</i></b>	Fait partie de la famille des facteurs de transcription homeobox A, qui joue des rôles essentiels dans la spécification de la différenciation régionale du canal de Müller en trompe de Fallope, utérus, col de l'utérus et vagin.
<b><i>CDKN2B-AS1</i></b>	Impliqué dans la régulation des gènes suppresseurs de tumeurs CDKN2B, CDKN2A et ARF. L'inactivation de CDKN2A a été rapportée dans l'endométriose et le cancer de l'endomètre.
<b><i>VEZT</i></b>	Code pour une protéine transmembranaire des jonctions adhérentes. De plus, c'est un gène suppresseur de tumeur putatif, ciblant des gènes de migration et d'invasion cellulaire, des gènes de croissance, des gènes d'adhésion cellulaire et un gène de progression du cycle cellulaire fonctionnellement validé appelé TCF19. TCF19 est impliqué dans le maintien de l'équilibre immunologique.

### 5. Mutations épithéliales dans l'endométriose

Deux avancées scientifiques majeures au cours des dix dernières années ont confirmé que l'endométriose pelvienne survient à la suite d'épisodes répétés de menstruation rétrograde, lors desquels des cellules endométriales oligoclonales, refoulées avec le sang menstruel, s'implantent sur les surfaces péritonéales ou ovariennes. En réalité, les trois formes d'endométriose (superficielles péritonéales, profondes infiltrantes et les endométriomes ovariens) peuvent être expliquées par ce mécanisme. Ces nouvelles preuves scientifiques reposent sur le séquençage de nouvelle génération de l'exome complet ou du génome entier des cellules épithéliales endométriales et endométriosiques. D'autres percées ont également été réalisées grâce à la caractérisation à l'échelle du génome des anomalies épigénétiques dans les cellules stromales endométriosiques. Toutes ces études ont confirmé les concepts initiaux selon lesquels les cellules endométriales eudystopiques anormales, refoulées pendant les menstruations, sont en grande partie responsables de l'endométriose pelvienne, et que la dépendance à l'estradiol ainsi que la résistance à la progestérone constituent les principaux mécanismes moléculaires responsables du processus inflammatoire observé dans l'endométriose (Bulun *et al.*, 2023).

Le séquençage de l'exome complet a révélé plus de 4 000 mutations somatiques dans les cellules épithéliales des échantillons appariés d'endométriomes ovariens et d'épithélium endométrial eudystopique. De nombreuses mutations dites « conductrices » de cancer affectant

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

les gènes *KRAS*, *PIK3CA*, *FBXW7*, *PPP2R1A*, et *PIK3R1* ont été détectées dans la majorité des cellules épithéliales endométriales eudystopiques examinées. De plus, des mutations similaires ont été identifiées dans la majorité des échantillons de cellules épithéliales endométriosiques. Dans des échantillons appariés provenant d'un même patient, une discordance a été observée dans la distribution des mutations : *PIK3CA* était plus fréquemment muté dans l'épithélium endométrial, tandis que les mutations *KRAS* étaient plus courantes dans les cellules épithéliales endométriosiques. Toutefois, des mutations identiques ont été détectées dans des échantillons appariés de l'endomètre eudystopique et d'endométriose profonde infiltrante chez un même patient (Suda *et al.*, 2018).

Par ailleurs, des mutations identiques ont été identifiées dans les formes superficielles péritonéales, les formes profondes infiltrantes et les endométriomes ovariens d'un même patient. Cette découverte récente témoigne de l'origine eudystopique de l'endométriose et de la nature clonale de toutes les lésions, indépendamment du sous-type.

Les mutations *PIK3CA* dans les cellules épithéliales étaient le plus souvent trouvées dans l'endomètre eudystopique, tandis que *KRAS* était le gène le plus fréquemment muté dans l'endométriose (Protetorius *et al.*, 2022).

Les mutations *KRAS* dans l'endométriose se limitaient aux acides aminés 12, 13 ou 61 et entraînaient une hydrolyse défectueuse du guanosine triphosphate, ce qui provoque une activation autonome de *KRAS*. Cela conduit finalement à l'activation constitutive des voies de survie cellulaire en aval de *KRAS*. En fait, cela pourrait expliquer les avantages de survie conférés aux cellules oligoclonales endométriales implantées sur les tissus pelviens et dans les kystes d'inclusion ovariens (Bulun *et al.*, 2023).

### 6. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs dans l'endométriose

Le schéma des aberrations chromosomiques, associé à la nature invasive de l'endométriose, suggère l'existence de similitudes entre cette pathologie et les néoplasies. Une expansion clonale des cellules a été observée dans les lésions endométriosiques. De plus, une surexpression de certains oncogènes, tels que *c-myc*, *c-erbB-1* et *c-erbB-2*, ainsi qu'une amplification de l'ADN dans la région chromosomique 6p, ont été rapportées (Bischoff & Simpson, 2000).

La pathogenèse des néoplasies repose sur l'émergence d'une cellule progénitrice clonale bénéficiant d'un avantage sélectif. Ce processus implique généralement deux événements génétiques (ou mutations) : ceux-ci peuvent être tous deux somatiques, ou bien l'un germlinal et l'autre somatique. Dans le cas des formes sporadiques, l'hérédité est faible. Bien que ce

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

modèle des « deux coups » soit classique, il tend à être remplacé par une hypothèse dite des « multi-coups », reconnaissant l'implication de plusieurs altérations génétiques successives. Dans tous les cas, l'initiation d'un néoplasie, et par analogie celle de l'endométriose, nécessite l'altération de deux gènes ou plus. D'autres mutations peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie, entraînant des modifications secondaires. Ces altérations supplémentaires pourraient être déterminantes dans la progression de l'endométriose, sans toutefois jouer un rôle dans son déclenchement initial (Simpson & Bischoff, 2002).

### 7. Gènes candidats

Plusieurs gènes candidats ont été étudiés pour leur rôle potentiel dans l'endométriose, en particulier ceux impliqués dans la signalisation hormonale stéroïdienne, l'inflammation, l'adhésion cellulaire et la régulation du cycle cellulaire. Parmi les plus étudiés figurent *CYP17*, *ESR1/ESR2* (récepteurs des œstrogènes), *PGR* (récepteur de la progestérone), *HSD17B1* et *CYP19* (aromatase). Bien que certains variants de ces gènes aient été associés à l'endométriose, les résultats restent souvent contradictoires ou non concluants, en raison notamment de limitations méthodologiques. Néanmoins, des polymorphismes dans *HSD17B1* et *PGR* pourraient contribuer à une susceptibilité individuelle à la maladie (Krishnamoorthy & Decherney, 2017).

Le gène *GALT*, impliqué dans le métabolisme du galactose, présente une variante fréquente, *N314D*, qui a été associée à diverses affections telles que le cancer de l'ovaire, la ménopause précoce et certaines anomalies de l'appareil reproducteur féminin.

Par ailleurs, des gènes impliqués dans les voies de détoxification, tels que *GSTM1* et *GSTT1*, jouent un rôle dans le développement de l'endométriose. Ces gènes codent pour des enzymes responsables de la détoxification des œstrogènes et des radicaux libres. En cas de délétion homozygote (génotype nul), l'activité enzymatique est réduite, favorisant l'accumulation de substances toxiques dans l'organisme (Kinnedy, 1999) ANNEXE II.

### 8. Gène de *MTHFR* (Méthylène Tétrahydrofolat Réductase)

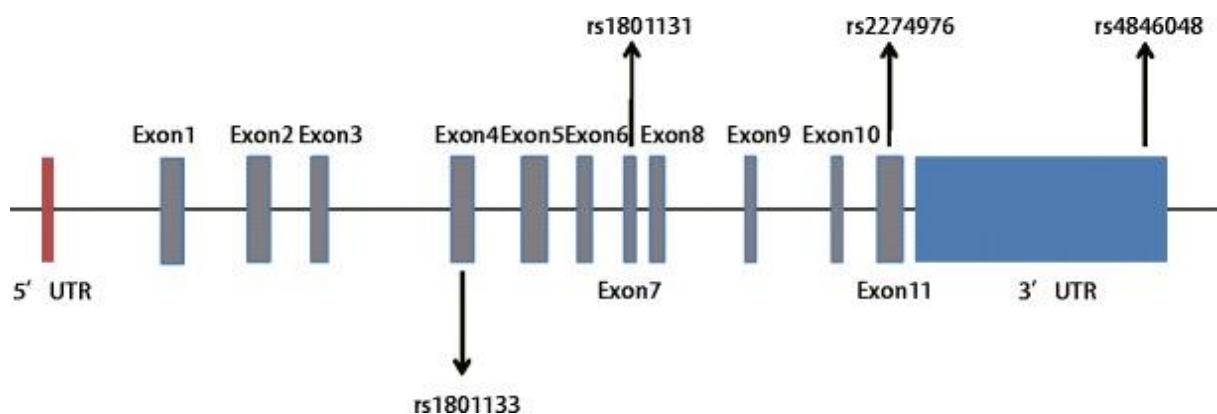
#### 8.1. Structure du gène

La *MTHFR* est une enzyme clé dans le métabolisme de l'homocystéine et le métabolisme de l'acide folique, la biosynthèse de l'ADN. Le gène *MTHFR* est localisé sur le bras court du chromosome 1 en position 36.3 plus précisément dans la région 11 769 246 jusqu'à 11 788 568 du chromosome 1 (Ergul *et al.*, 2003).

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

L'ADNc de ce gène fait approximativement 2,2 kilo base de longueur et est constitué de 11 exons rangés selon leur taille de 103 Pb à 432 Pb, chevauché par 10 introns de taille comprise entre 250 Pb à 1.5 kilo base avec une exception d'un intron de 4.2 Kb. Le promoteur du gène ne contient pas de TATA Box, mais contient des îlots CpG, une région CAAT et des sites de liaison Pour les différents facteurs de transcription tels que le multiplie potentiel SPI-1 (*Spleen focus forming virus proviral integration oncogene 1*), AP -1(*Activating Protein-1*) (Gauhan *et al.*, 2000 ; Homberger *et al.*, 2000) (Figure 10).

La MTHFR assure le processus de méthylation de l'ADN, de protéine, de neurotransmetteurs et de phospholipide. En fait la méthylation de l'ADN joue un rôle primordial dans la régulation de l'expression des gènes et le maintien de la stabilité de génomique. La MTHFR est également impliquée dans la production de dTMP (désoxy Thymidine Mono-phosphate) via la synthèse des purines. La MTHFR est donc un élément essentiel à la provision de nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN, sa réparation (Botto & Yang, 2000).



**Figure 10 :** Structure de gène *MTHFR* (Petrone *et al.*, 2021).

### 8.2. Transcription du gène *MTHFR*

La transcription du gène *MTHFR* produit 4 variantes du transcrit du gène *MTHFR*, MTHFR1, qui se présente sous deux formes, MTHFR 2 et MTHFR 3 qui diffèrent par leur région 5'. La diversité de ces transcrits du gène est due à l'épissage alternatif au moment de la transcription primaire ou au cours de l'épissage des 3 premiers exons. Trois polypeptides de 657 acides aminés sont à partir de ces trois variant (Figure 11).

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométrieose

Les nombres en dessous présents la bordure 5' de cadre de chaque exon ou la fin de la transcription. Les transcriptions mettent à jour des cadres de lecture ouverts individuels avec des sites de départ unique mais des codons d'arrêts constants (Goyette *et al.*, 2012).

**Figure 11 :**  
transcrits de gène  
(Pelletier *et al.*,

### 8.3. Régulation de signalisation de la

La *MTHFR* peut  
modulée par

mécanisme. Des concentrations très élevées de DHF (Dihydrofolate) et de SAM (S-adénosyl méthionine) inhibent son activité

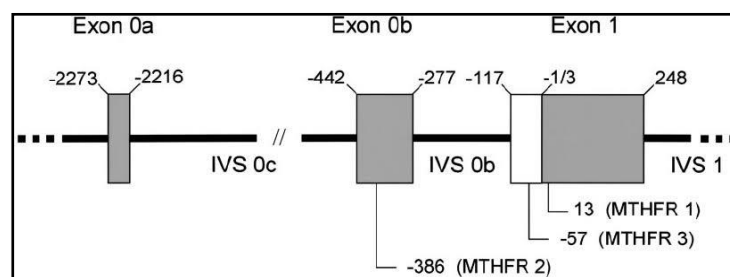
Par ailleurs, la modification post-traductionnelle de la *MTHFR* par phosphorylation résulte en une activité diminuée et une susceptibilité développée à l'inhibition par SAM.

Le gène *MTHFR* est soumis à une régulation complexe impliquant les facteurs de transcription tels que NF-Y (*Nuclear Factor Y*) et SP-1 (protéine de spécificité 1), se lient aux éléments promoteurs pour activer la transcription. Ainsi on a USF1/2 (*Upstream stimulatory factors*) modulent l'expression en réponse au statut métabolique (Mine *et al.*, 2012).

### 8.4. Protéine *MTHFR*

C'est une protéine comportant 656 acides aminés présente dans le cytoplasme, il s'agit d'un homo-dimère 150 KDa comprenant deux iso formes de tailles variables 77 KDa et 70KDa. Elle possède deux sous unités, chaque sous unité est formée de deux domaines (Figure12) :

- **un domaine catalytique** : représenté par extrémité N-terminale de poids moléculaire de 40 KDa, possède un site de liaison pour le coenzyme FAD, le NADPH.
- **un domaine régulateur** : à côté de l'extrémité C terminale de poids moléculaire de 37 KDa. Il existe entre ces deux domaines une forte région hydrophobe avec une séquence



Différents  
*MTHFR*  
2005).

la

***MTHFR***

être

différents

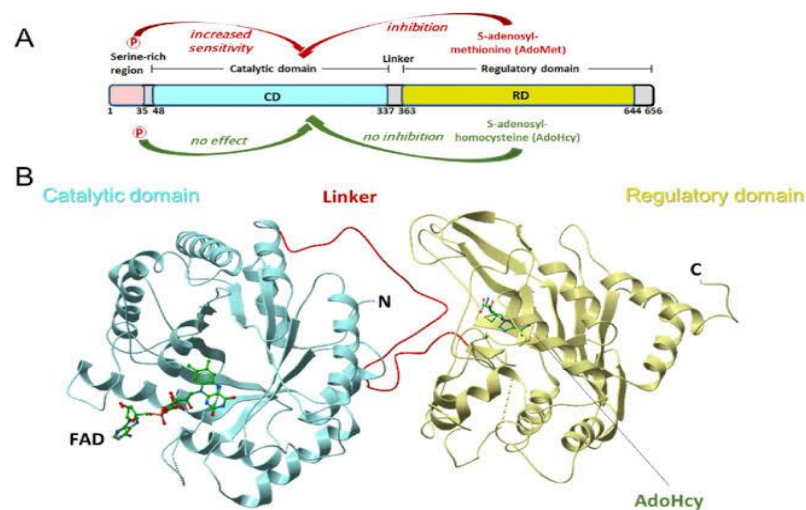


## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométrieose

d'acides aminés Lys-Arg.-Arg. Glu-Glu contient un site de clivage par la trypsine, ou se lie l'inhibiteur allostérique.

Cette protéine s'exprime fortement dans les testicules, modérément dans le cerveau et les reins et faiblement dans les autres tissus.

- L'utilisation de la trypsine dans cette protéine ne conduit pas à la perte de l'activité catalytique réductrice de l'enzyme. Par contre, la protéine devient sensible à la régulation allostérique (Petrone *et al.*, 2021).



**Figure 12 :** Structure de la protéine MTHFR (Saffroy *et al.*, 2005).

### 8.5. Fonction de la protéine MTHFR

Son seul rôle connu se manifeste par le transfert de son groupe méthyle lors de la reméthylation de l'homocystéine par la méthionine synthase. Elle catalyse la conversion irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate (5,10-CH<sub>2</sub>-FH<sub>4</sub>), qui est la forme biologique majeure des folates et la principale source du carbone nécessaire pour la conversion de l'homocystéines en méthionine (liew et Gupta, 2015). Grace également à la méthionine synthase (MS) qui utilise la vitamine B12 comme cofacteur, la méthionine permet la biosynthèse de la SAM qui est le principal donneur de radicaux méthyles. Il Ya aussi la CH<sub>2</sub>THF est utilisée pour la méthylation du désoxyuridine monophosphate (dUMP) en désoxythymidine monophosphate (dTMP) via la thymidylate synthase (TS), donc impliquée dans la synthèse de la pyrimidine de la pyrimidine

### Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

de l'ADN. D'autre part, le cycle des folates contribue à la formation des purines (ADN et ARN) (Raghubeer *et al.* 2021) (Figure13).

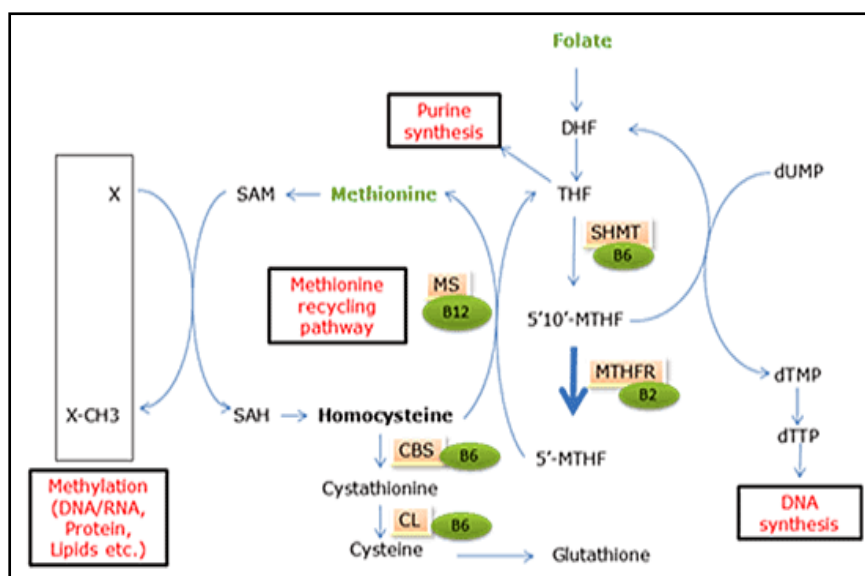
Le processus métabolique de la 5,10-MTHFR dépend de plusieurs activateurs et inhibiteurs dont la S- adénosyl méthionine (SAM) est un inhibiteur allostérique et le FAD un coenzyme.

- Une activité normale de la protéine MTHFR maintient un pool adéquat en folates circulant et prévient l'augmentation des concentrations de l'homocystéine. Contrairement une activité diminuée de la protéine induit une diminution des niveaux des folates, une diminution de la biodisponibilité de méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations de l'homocystéine (Diakit *et al.*, 2012).

## MTHFR

Réaction catalytique : 5,10-CH<sub>2</sub>- FH<sub>4</sub> + NADPH → 5-CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub> + NADP

- D'autre part, l'activité de la MTHFR affecte ainsi la disponibilité du CH<sub>2</sub>THF, ce qui influence la synthèse de l'ADN et de l'ARN. et pour le CH<sub>3</sub>THF est requis pour la méthylation de l'homocystéine en méthionine, qui intervient elle-même dans la synthèse protéique et la méthylation de l'ADN et d'autres composés (CH<sub>3</sub>-X). La flavine adénine di-nucléotide (FAD) est le cofacteur de la MTHFR (Bezerra *et al.*, 2021).

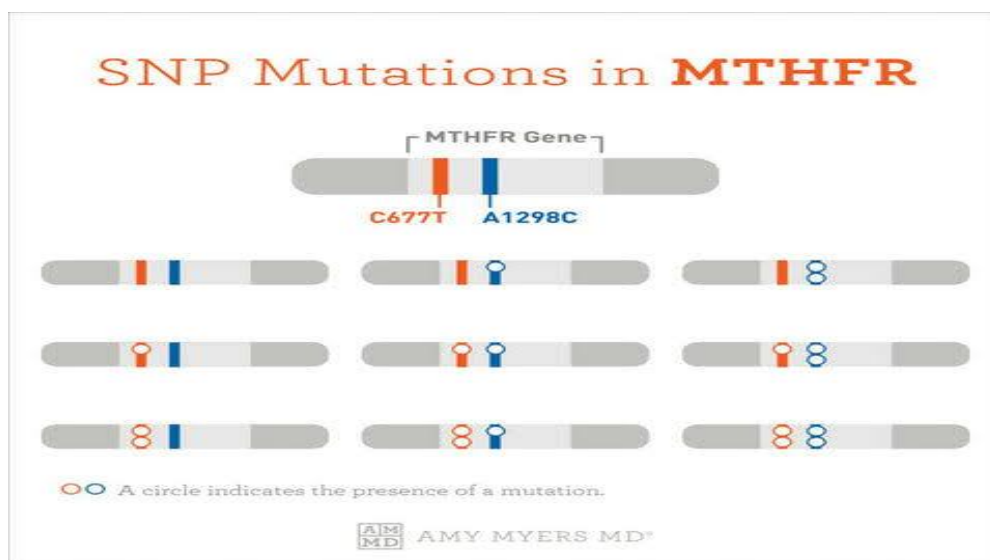


**Figure 13 : Répercussion de l'activité de la MTHFR (Leclerc & Rozen, 2007).**

### 9. Variants du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* a été identifié comme possédant une soixantaine variant mono-nucléotidique commune ou rare associé à une carence enzymatique. Parmi eux, rs1801133 (C677T) et rs1801131 (A1298C) (Figure 14).

L'enzyme 5-10 *MTHFR* est une enzyme clé dans le métabolisme des folates. L'activité normale de cette enzyme permet de maintenir le pool de folates et de méthionine circulants et de prévenir de la sorte une éventuelle augmentation de la concentration en homocystéine. *MTHFR* joue également un rôle dans les processus de méthylation de l'ADN, de protéine, de neurotransmetteurs et de phospholipides. La méthylation de l'ADN joue un rôle primordial dans la régulation de l'expression des gènes et le maintien de la stabilité génomique. *MTHFR* est donc un élément essentiel à la provision de nucléotides nécessaires à la synthèse d'ADN et sa réparation. La voie enzymatique des folates est ainsi impliquée dans la stabilité de l'ADN et toute altération sur cette voie peut induire des cassures simples ou double brin dans l'ADN et / ou modifier le taux d'expression de certains gènes voire induire des anomalies de la ségrégation chromosomique (Afedo *et al.*, 2020).



**Figure 14 :** Différents variants de gène *MTHFR* (Afedo *et al.*, 2020).

#### 9.1. Variant C677T

Frosst *et al.*, (1995) ont identifié une mutation courante, appelée C677T, correspondant à la substitution d'un nucléotide cytosine par une thymine en position 677. Cette mutation entraîne le remplacement d'une protéine alanine par une valine en position 222 de la protéine *MTHFR*. L'allèle résultant est souvent qualifié de thermolabile car son activité enzymatique diminue au-

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

delà de 37°C. In vitro il a été démontré que la mutation C677T réduit l'activité enzymatique de la protéine MTHFR jusqu'à 70 % chez les individus homozygotes (TT) et 40 % chez les individus hétérozygotes (CT) (Robien *et al.*, 2003).

Ce variant affecte le site de liaison du cofacteur FAD, essentiel au bon fonctionnement de l'enzyme MTHFR. Il favorise la dissociation entre l'enzyme et son cofacteur, ce qui conduit à une réduction de l'activité enzymatique (Moll *et al.* 2015).

### Allèle normal :

Séquence génétique : GCG GGA GCC **GCC** GAT

Séquence protéique : Ala Gly Ala **Ala** Asp.

### Allèle muté :

Séquence génétique : GCG GGA GCC **GTC** GAT

Séquence protéique : Ala Gly Ala **Val** Asp.

La fréquence de l'allèle muté T du gène MTHFR dans la population générale est estimée entre 19 % et 30%, tandis que celle de l'homozygote muté T/T se situe entre 7% et 12%.

Les individus homozygotes T/T présentent généralement des taux plus élevés d'homocystéine, en particulier lorsqu'ils présentent une carence en folates plasmatiques (Maruti *et al.*, 2005).

### 9.2. Variant A1298C

Le variant A1298C est localisé dans l'exon 7 du gène *MTHFR* et entraîne une substitution d'un glutamate par une alanine au niveau du codon 429 de la protéine (E429A). Cette mutation se situe dans le domaine régulateur de l'enzyme, impliqué dans l'interaction avec la S-adénosylméthionine (SAM), un important cofacteur méthylant (Lorenzo *et al.*, 2000 ; Weisberg *et al.*, 2003).

Décrit pour la première fois en 1998, ce variant est associé à une réduction modérée de l'activité enzymatique, estimée entre 30% et 40% chez les homozygotes mutés.

Contrairement au variant C677T, les individus homozygotes ou hétérozygotes pour A1298C ne présentent généralement ni une élévation des concentrations plasmatique en homocystéine, ni une diminution significative des taux de folates.

Des études d'haplotype ont révélé un déséquilibre de liaison entre les loci 677 et 1298, ce qui suggère une absence fréquente d'allèles doublement mutés en cis (portant simultanément les mutations C677T et A1298C sur le même chromosome) (Urano *et al.*, 2002). L'association des deux variantes génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente chez les

## Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

homozygotes C677T avec augmentation des concentrations d'homocystéines et une diminution des concentrations en folates (Lorenzo *et al.*, 2003).

### 9.3. Autre variants du gène *MTHFR*

L'absence ou la forte réduction de l'activité enzymatique de la protéine 5,10-MTHFR peut également résulter de la présence d'autres variants génétiques rares, en dehors des variants C677T et A1298C les plus étudiés. Plusieurs de ces variants ont été identifiés dans des cas isolés ou dans un nombre très restreint de familles, ce qui suggère un caractère familial ou populationnel limité. Parmi ces variants rares, on peut citer : T1317C, G1793A, T1081C, G1027T, T1084C, T1711C.

Certains de ces variants ont été décrits en association avec le variant C677T, ce qui pourrait renforcer l'impact global sur l'activité de l'enzyme MTHFR. Cette synergie génétique est susceptible d'aggraver les effets métaboliques connus du variant C677T, notamment la réduction marquée de l'activité enzymatique et l'augmentation des concentrations plasmatiques d'homocystéine.

D'autre part, d'autres de ces variants ne modifient pas la séquence d'acides aminés de la protéine et leur rôle fonctionnel reste incertain. à ce jour, les données disponibles ne permettent pas de conclure avec certitude quant à leur impact sur la structure ou la fonction de la MTHFR, ce qui souligne la nécessité de recherches fonctionnelles complémentaires pour évaluer leur contribution potentielle à des phénotypes pathologiques (Paluku *et al.*, 2009).

Le folate intervient également dans la régulation épigénétique par le biais des réactions de méthylation de l'ADN. Ainsi, une altération de la disponibilité des dérivés actifs du folate peut entraîner une hypométhylation globale de l'ADN, un phénomène fréquemment observé dans les cellules (Sosiawan *et al.*, 2022).

### 9.4. Mécanisme d'action du gène *MTHFR* dans l'endométriose

L'hyperhomocystéinémie a été associée à diverses pathologies, telles que les troubles cardiovasculaires, la stérilité et les complications obstétricales. Plusieurs travaux suggèrent également un lien entre des taux élevés d'homocystéine et le développement de l'endométriose. Cette hypothèse repose sur le fait que l'homocystéine, en excès, peut altérer des processus biologiques fondamentaux tels que l'inflammation, la prolifération cellulaire, l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et la régulation hormonale et immunitaire. Tous ces processus sont reconnus comme des mécanismes pathogéniques majeurs dans la physiopathologie de l'endométriose (Bulun *et al.*, 2019).

### Chapitre III : Gène *MTHFR* et l'endométriose

---

L'hyperhomocystéinémie exerce un impact significatif sur l'endomètre chez les patientes atteintes d'endométriose, en contribuant à la complexité et à la progression de cette maladie. L'excès d'homocystéine favorise un stress oxydatif important, résultant en une surproduction de radicaux libres qui endommagent les cellules endométriales, altérant ainsi leur intégrité fonctionnelle et structurelle. Par ailleurs, cette accumulation d'homocystéine interfère avec les mécanismes épigénétiques, notamment en réduisant la méthylation de l'ADN, ce qui modifie l'expression des gènes impliqués dans la régulation inflammatoire et la réparation tissulaire. Ces perturbations épigénétiques créent un microenvironnement inflammatoire persistant au niveau de l'endomètre. En parallèle, l'inflammation chronique induite par ce stress oxydatif exacerbe les dysfonctionnements hormonaux et perturbe la régulation de la prolifération cellulaire, favorisant ainsi la formation et la croissance des lésions caractéristiques de l'endométriose (Arthur clément *et al.*, 2018).



# **Méthodologie**

# Méthodologie

---

Il s'agit d'une étude descriptive de type cas-témoins, réalisée entre le 15 février et le 15 juin. Elle a été menée au sein du laboratoire de recherche en biologie moléculaire et cellulaire de l'université Constantine 1.

## 1. Echantillonnage

Notre étude a porté sur 82 sujets répartis en deux groupes : une population malade présentant l'endométriose et une population témoins. Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis pour la population malade ainsi que pour la population témoins.

### ➤ Population de patientes

Dans le cadre de cette étude, 31 femmes ont été recrutées au sein des cabinets privés de consultation gynécologique à la nouvelle ville Constantine. Chaque participante a été interrogée individuellement lors d'un entretien privé d'une durée minimale de 15 minutes. Un questionnaire structuré a été élaboré et rempli pour chaque patiente, afin de recueillir les données nécessaires à l'enquête. (ANNEXE III). Un ensemble de critères d'inclusion a été retenu pour constituer notre cohorte, à savoir :

#### - Critères d'inclusion

Patientes dont l'âge est supérieur à 20 ans

Patientes suivies pour une endométriose, quel que soit le stade évolutif ou la localisation des lésions.

#### - Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude les femmes pour lesquelles le diagnostic n'avait pas été confirmé par le médecin traitant.

### ➤ Population de témoins

Les témoins ont été recrutés de manière aléatoire à partir d'une population supposée saine. Leur âge varie de 25 à 50 ans. Nous avons ainsi inclus 51 femmes ne présentant aucun antécédent familial d'endométriose. Un questionnaire a été établi pour chaque participante (ANNEXE VI).

## 2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin constitue la première étape réalisée après le recrutement des sujets. Cette étape est effectuée uniquement chez les patientes répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

La participation est volontaire, et le consentement éclairé de chaque patiente est requis avant toute intervention (ANNEXE V).

Le prélèvement est réalisé dans un tube contenant de l'EDTA (anticoagulant), avec un volume total de 5 ml de sang, prélevé sous vide pour garantir la stérilité et la qualité de l'échantillon.



## Méthodologie

---

Les tubes sont ensuite conservés à une température de 4 °C jusqu'à leur utilisation pour les manipulations et analyses ultérieures.

### 3. Méthodologie

Nous avons utilisé la technique de PCR –RFLP (*Polymrase Chain Reaction-restriction Fragment length polymorphism*) qui nécessite une succession d'étapes méthodologiques : une extraction de l'ADN, un contrôle qualitatif et quantitatif de l'ADN, la PCR suivie de la digestion enzymatique (RFLP) pour évaluer le polymorphisme du gène d'étude et finalement l'analyse des produits de digestion par électrophorèse sur gel d'agarose.

#### 3.1 Extraction d'ADN

L'extraction d'ADN est une technique permettant d'isoler l'ADN contenu dans les cellules. Il existe de nombreux protocoles d'extraction, celui utilisé dans notre étude est la méthode de NACL. Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN.

Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent sodium Dodécyle sulfate (SDS) et une protéinase K. Ainsi, l'ADN nucléaire est libéré dans le milieu. La pelote d'ADN est formée dans le surnagent par précipitation par l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (ANNEXE VI).

#### 3.2 Estimation de la qualité et de la quantité d'ADN

- **Estimation qualité de l'ADN**

La contamination de l'ADN extrait, a été appréciée en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm qui correspondent, respectivement, aux longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines. Le rapport de DO à 260 nm sur la DO à 280 nm est calculé pour s'assurer que l'ADN est dépourvu de toute contamination soit de protéines ou d'ARN.

\*Si le rapport DO260/DO280 est compris entre 1,6 et 2 est suffisamment pur.

\*Si le rapport DO260/DO280 > 2 → l'ADN est contaminé par les ARN.

\*Si le rapport DO260/DO280 < 2 → l'ADN est contaminé par les protéines.

L'ADN pur est conservé à -20 °C jusqu'à utilisation, et dans le cas de contamination, une réextraction est nécessaire pour un bon usage.

- **Estimation quantité de l'ADN**

La densité optique à 260 nm permet de calculer la concentration de l'ADN sachant que :

<b>1 unité de DO 260 nm = 50 µg/µL d'ADN double brin</b>
--

En prenant en considération que l'ADN obtenu est dilué à 1/100, la quantité obtenue est multipliée par 100, on conclue que la concentration sera facilement calculée grâce à la formule suivante :

$$\text{La concentration de l'ADN en } \mu\text{g} / \mu\text{l} = \text{facteur de dilution} \times \text{DO}$$
$$260 \times 50 \mu\text{g}/\mu\text{L}$$

### 3.3. Génotypage du polymorphisme

Pour la mise en évidence du variant C677T du gène *MTHFR* ; nous avons utilisé la technique de PCR /RFLP qui comprend la réalisation des étapes suivantes :

- \*Amplification par PCR.
- \*Un contrôle des produits PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose.
- \*Digestion du produit de PCR par enzyme de restriction spécifique.
- \*Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour la séparation des produits de digestion.

#### 3.3.1. Amplification par PCR

La technique PCR est une technique de biologie moléculaire permet l'amplification exponentielle d'un fragment d'ADN à l'aide d'un mélange réactionnel contenant (Tableau 2) :

- **les enzymes** : L'enzyme Taq DNA est extraite de la bactérie *Thermophilus aquaticus*, elle est thermorésistante, sa température optimale d'action est de 72 °C. C'est une enzyme capable d'associer des nucléotides en polymère d'ADN de l'extrémité 5' vers 3'.
- **les tampons** : On utilise 2,5 µL de tampon pour un volume final de 24 µl par tube de PCR.
- **les oligonucléotides** : Les dNTP (d ATP, d TTP, d GTP, d CTP). Ce sont les éléments de bases utilisés par la Taq –polymérase pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires lors de l'élongation.
- **MgCL2** : est un cofacteur pour la Taq polymérase. On utilise 1,5 µl.
- **les amorces** : les amorces sont conçues pour reconnaître par complémentarité une séquence située en amont d'une part le brin 5'→3' du fragment d'ADN d'intérêt et d'autre part une séquence située en amont du brin complémentaire (3'→5') du même fragment d'ADN (Tableau 3)

Les cycles sont parfois précédés d'une dénaturation de 5 min à 95°C. Un cycle d'amplification produit trois températures différentes qui se composent trois étapes :

## Méthodologie

---

- **Dénaturation** : La première étape s'effectue à une température de 94°C à 96°C, dite température de dénaturation, à cette température l'ADN matriciel, qui sert de matrice au cours de la réplication, est dénaturé : les liaisons hydrogènes ne peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN double-brins se dénaturent en ADN simple-brin.
- **Hybridation** : La deuxième étape s'effectue à une température généralement comprise entre 50 et 70°C, dite température d'hybridation des amorces. La diminution de la température permet aux liaisons hydrogènes de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider. Les amorces, courtes séquences monocaténares complémentaires de régions qui flanquent l'ADN à amplifier, s'hybrident plus facilement que les longs brins d'ADN matriciel. Le choix de la température d'hybridation résulte d'un compromis entre plusieurs paramètres. Elle est calculée en fonction de la longueur et de la séquence des amorces.
- **Elongation** : La troisième période s'effectue à une température de 72 °C, dite température d'élongation, à 72 °C, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténares amorcés et catalyse la réplication en utilisant les désoxy-ribonucléotides triphosphates.

Le déroulement des cycles de la PCR est assuré par un appareil programmable appelé thermocycleur et les conditions d'amplifications sont caractéristique à chaque gène.

**Tableau 2** : Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Mix de PCR	Volumes (µl)
Eau distillé	16,7 µl
Tampon 10X	2,5 µl
MgCL2 (25mM)	1,5 µl
dNTP (5mM)	2µl
Amorce sens (10pM)	0,5µl
Amorce anti-sens (10pM)	0,5µl
Taq polymérase	0,3µl
Totale	24µl

**Tableau 3 :** Conditions de la réalisation de la PCR

Amorces	Programme PCR
5'GGAGTGCCCTGACCTCT 3' 5'CCACTCCAGCATCACTCAC3'	<b>Dénaturation initiale :</b> 95°C →5min <b>Cycle : 35 cycles</b> 95° →30 sec 55°→30 sec 72°→45 sec <b>Elongation final :</b> 72 °→10 min

### 3.3.2. Contrôle des produits PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose

Le contrôle des produits PCR s'effectue par électrophorèse sur gel d'agarose 2% additionné de 10 µl de bromure d'Ethidium (BET). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl d'amplifia en présence de 3 µl du colorant bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration. Les acides nucléiques

## Méthodologie

---

chargés négativement, sont déposés du côté de la cathode et migrent vers l'anode dans le champ électrique. La migration des fragments d'ADN dépend de leurs tailles. Le dépôt se fait du côté cathode et système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30 min. Après la migration, le gel est soumis au rayon UV et photographie. Les molécules de BET s'intercalent entre les bases nucléotidiques de l'ADN et émettent une coloration rouge.

**Résultats prévus :** les fragments amplifiés sont visibles sous forme de bandes fluorescentes de même taille pour chaque gène. Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de PCR grâce au puits contenant le blanc.

**Contraintes méthodologiques :** malheureusement, nous ne disposons pas de résultats moléculaires en raison de difficultés rencontrées au niveau du laboratoire. Une PCR a été réalisée chez 8 sujets témoins, mais il n'a pas été possible de vérifier les produits amplifiés, ce qui nous a empêchés de poursuivre avec l'étape de digestion enzymatique et de compléter l'ensemble de la procédure. De plus, le temps imparti n'a pas permis de transférer le travail vers un autre laboratoire pour poursuivre les analyses.

### 4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel (version Windows 2013). Les pourcentages ont été calculés pour décrire les principales caractéristiques des patientes, évaluer les facteurs de risque de l'endométriose ainsi que les données cliniques et biologiques associées.



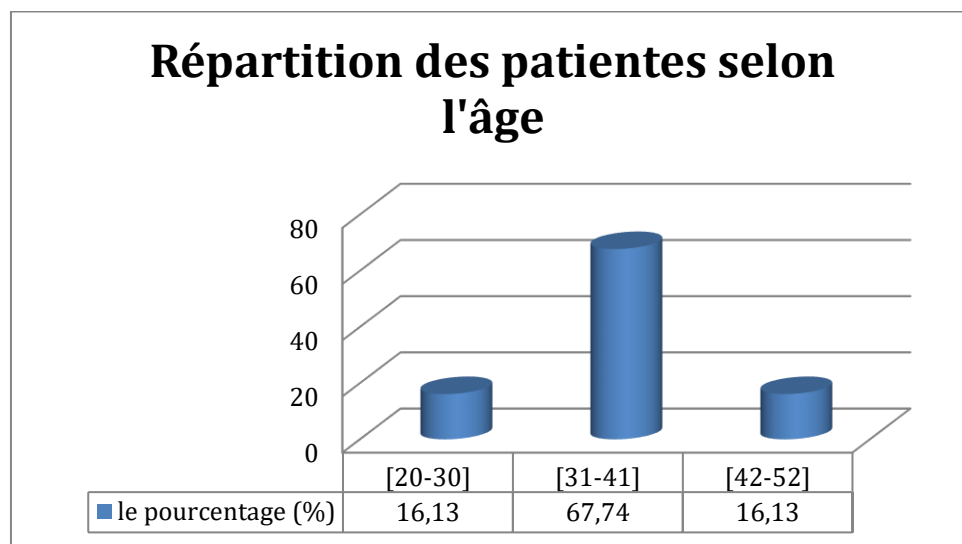
## **Résultats et discussion**

### I. Principales caractéristiques des patientes

#### 1. Age

Dans notre étude l'âge moyen des patientes atteintes d'endométriose est  $35,83 \pm 5,92$ . Parmi les 31 cas recensés l'âge de la plus jeune patiente est de 25 ans, tandis que celui de la plus âgée atteint 50 ans, ce qui reflète une grande variabilité de la présentation clinique de la maladie selon l'âge.

L'analyse de la répartition des patientes par tranches d'âge révèle une prévalence marquée dans la tranche des 31 à 41 ans, qui regroupe 21 patientes, soit 67,74 % de l'effectif total. Il s'agit ainsi du groupe d'âge le plus représenté. Cette tranche est suivie par celle des 20 à 30 ans, avec 5 cas, représentant 16,12 % des patientes. Enfin, la tranche des 42 à 52 ans compte également 5 cas, soit 16,12 % de l'échantillon (Figure 15).



**Figure 15 :** Répartition des patientes par tranches d'âge.

Les données issues de notre étude indiquent que l'âge au moment du diagnostic d'endométriose se situe majoritairement dans la tranche de 31 à 41 ans, ce qui corrobore les observations rapportées dans la littérature. Cette tendance est confirmée par Cardoso et al. (2020), dont les travaux menés au centre de recherche et d'application en chirurgie endoscopique et reproduction humaine (CRACERH) à Yaoundé, sur un échantillon de 40 patientes camerounaise, ont révélé un âge moyen de 35,25 ans au moment du diagnostic.

Ces résultats soulignent que l'endométriose atteint principalement les femmes en période d'activité génitale, avec un pic de fréquence autour de la trentaine, période également associée

## Résultats et discussion

---

aux démarches procréatives. Cette concordance temporelle entre la symptomatologie de la maladie et le projet de maternité explique en partie pourquoi le diagnostic est souvent posé tardivement, malgré une symptomatologie débutant parfois dès l'adolescence (Khoshnood *et al.*, 2009).

En effet, chez les jeunes patientes, notamment adolescentes, les douleurs pelviennes sont souvent banalisées et traitées empiriquement par contraceptifs oraux pour soulager des dysménorrhées considérées comme fonctionnelles. Ce traitement hormonal masque fréquemment les signes cliniques d'endométriose, entraînant un diagnostic différé, généralement posé lors de la réapparition des symptômes après l'arrêt de la contraception, notamment en contexte de désir de grossesse (Rowe *et al.*, 2006).

Il convient également de souligner que, bien que moins fréquent, le diagnostic d'endométriose après la ménopause n'est pas exclu (Palazzo & Roseau, 2014) rapportent que certaines femmes peuvent encore présenter des manifestations endométriosiques à un âge avancé, soulignant ainsi le caractère chronique et persistant de la pathologie (Palazzo *et al.*, 2014).

Ces éléments mettent en évidence la nécessité d'un dépistage précoce et d'une prise en charge adaptée dès les premiers signes cliniques, afin de limiter les retards diagnostiques et les complications liées à la progression de la maladie.

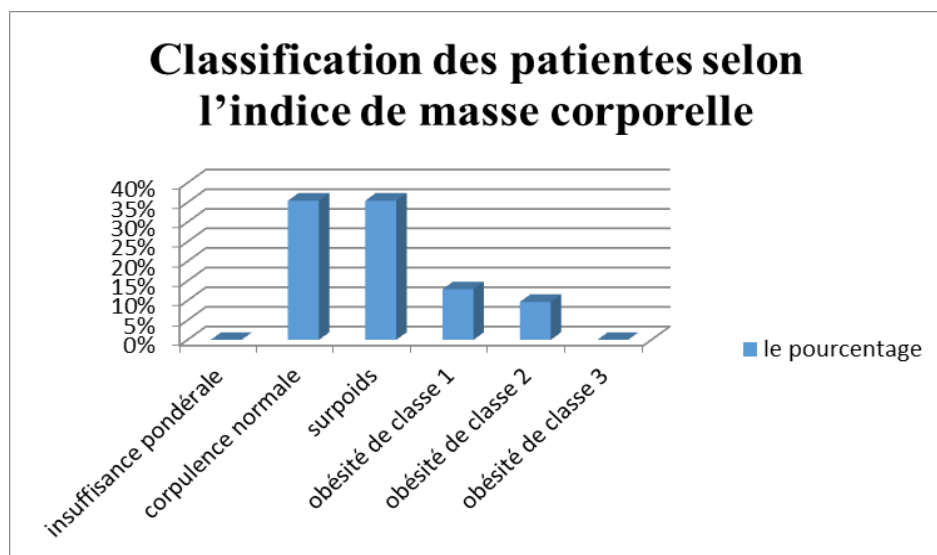
### **2. Indice de masse corporelle (IMC)**

L'indice de masse corporelle (IMC), qui constitue un indicateur anthropométrique de référence pour évaluer l'état nutritionnel d'un individu, est calculé à l'aide de la formule suivante :  $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$ . Cet indice est exprimé en kilogrammes par mètre carré ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Conformément aux critères établis par l'organisation mondiale de la santé (OMS), un IMC est considéré comme normal lorsqu'il se situe entre 18,5 et 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Une valeur inférieure à 18,5  $\text{kg}/\text{m}^2$  traduit un état de dénutrition ou d'insuffisance pondérale. Un IMC compris entre 25 et 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  correspond à une situation de surpoids, tandis qu'une valeur égale ou supérieure à 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  est définie comme une obésité.

Dans notre étude, les participantes ont été classées en fonction de ces seuils selon leur IMC. Les résultats détaillés de cette répartition sont présentés dans la figure 16 qui illustre la distribution des patientes selon les différentes catégories d'indice de masse corporelle.





**Figure 16 :** Classification des patientes selon l'indice de masse corporelle.

Des résultats concordants ont été rapportés dans l'étude menée par Shahbazi et Shahrabi-Farahan (2016), qui a examiné l'indice de masse corporelle chez des femmes atteintes d'endométriose comparées à un groupe témoin sain. Cette étude a révélé qu'un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, correspondant à la catégorie de l'obésité, était observé chez 26 % des femmes témoins, contre seulement 13 % chez les patientes présentant une endométriose. Cette différence suggère une association inverse entre l'obésité et la présence d'endométriose (Shahbazi & Shahrabi-Farahan, 2016).

Par ailleurs, la même étude a mis en évidence une faible fréquence de la maigreur, avec seulement trois cas présentant un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup>, ce qui souligne la rareté de l'insuffisance pondérale au sein de l'échantillon analysé.

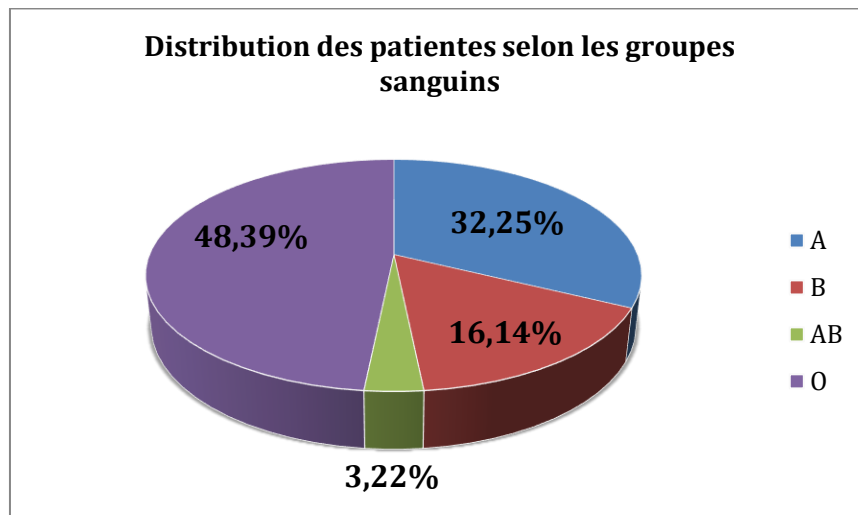
Dans une perspective complémentaire, les travaux de Byun et al. (2020) portant sur un large échantillon de 495 femmes, ont permis d'identifier une corrélation inverse entre la sévérité ou le type d'endométriose et divers indicateurs anthropométriques, notamment l'IMC et les mesures de composition corporelle. Cette relation inverse laisse supposer que les formes les plus graves de la maladie pourraient être associées à un profil corporel plus mince, bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents méritent encore d'être explorés (Byun *et al.*, 2020).

Ces données renforcent l'idée que l'endométriose est plus fréquemment rencontrée chez les femmes ayant un IMC dans les normes ou légèrement inférieur, comparativement aux femmes en situation d'obésité.

### 3. Groupe sanguin

La répartition de nos patientes selon le groupe sanguin montre une prédominance du groupe O (48,39 %), suivi du groupe A (32,25 %), puis du groupe B (16,14 %) et enfin du groupe AB (3,22 %).

Concernant le système Rhésus, la majorité des patientes présentent un Rhésus positif, avec une fréquence de 96,77 % (Figure 17).



**Figure 17 :** Répartition des patientes selon les phénotypes des systèmes sanguins ABO.

Bien que les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose soient multifactoriels et encore imparfaitement élucidés, certaines études ont exploré la possible influence des groupes sanguins sur la susceptibilité à cette maladie gynécologique. Ces antigènes, en plus de leur rôle dans les transfusions, pourraient avoir un effet sur le profil hormonal, l'immunité ou encore l'inflammation, éléments centraux dans le développement de l'endométriose.

Des travaux antérieurs, notamment ceux de Nejat et al. (2011), ont suggéré que le groupe sanguin O pourrait être associé à une diminution de la réserve ovarienne, ce qui peut indirectement augmenter la sévérité ou la visibilité des troubles de la fertilité, un symptôme fréquent chez les femmes atteintes d'endométriose. À l'inverse, le groupe A aurait un effet potentiellement protecteur. Cette tendance n'est pas totalement confirmée dans notre étude, mais la fréquence importante du groupe O chez nos patientes pourrait appuyer cette hypothèse (Nejat *et al.*, 2014).

De plus, la quasi-exclusivité du Rhésus positif (96,77 %) chez les patientes atteintes d'endométriose observée dans notre échantillon soulève la question d'un possible lien

## Résultats et discussion

immunologique ou génétique entre la positivité Rhésus et la pathogénie de l'endométriose. En effet, certaines hypothèses récentes mettent en avant un déséquilibre immunitaire local ou systémique dans cette maladie, ce qui pourrait théoriquement être modulé par certains antigènes érythrocytaires (Binder *et al.*, 2008).

Cependant, il n'existe pas encore de consensus scientifique clair établissant une relation de cause à effet entre les groupes sanguins et l'endométriose. Les données disponibles restent limitées et parfois contradictoires, comme en témoignent les résultats divergents entre les études de (Deng *et al.*, 2017) (qui ne retrouvent pas de lien) et ceux de (Lin *et al.*, 2014) (qui impliquent l'antigène B comme facteur de risque de diminution de la réserve ovarienne) (Deng *et al.*, 2017).

Bien que nos résultats suggèrent une prédominance du groupe O et du Rhésus positif chez les femmes atteintes d'endométriose, ces éléments ne peuvent à eux seuls établir une relation directe. Ils soulignent toutefois l'intérêt de poursuivre les investigations sur les interactions entre facteurs immunogénétiques et pathologies gynécologiques telles que l'endométriose.

### 4. Origine géographique

Les patientes qui ont été incluses dans cette étude proviennent de 3 régions géographiques différentes (Est, Centre) et de 8 villes d'Algérie (Tableau 4).

**Tableau 4 :** Classification des patientes selon les régions et villes d'Algérie.

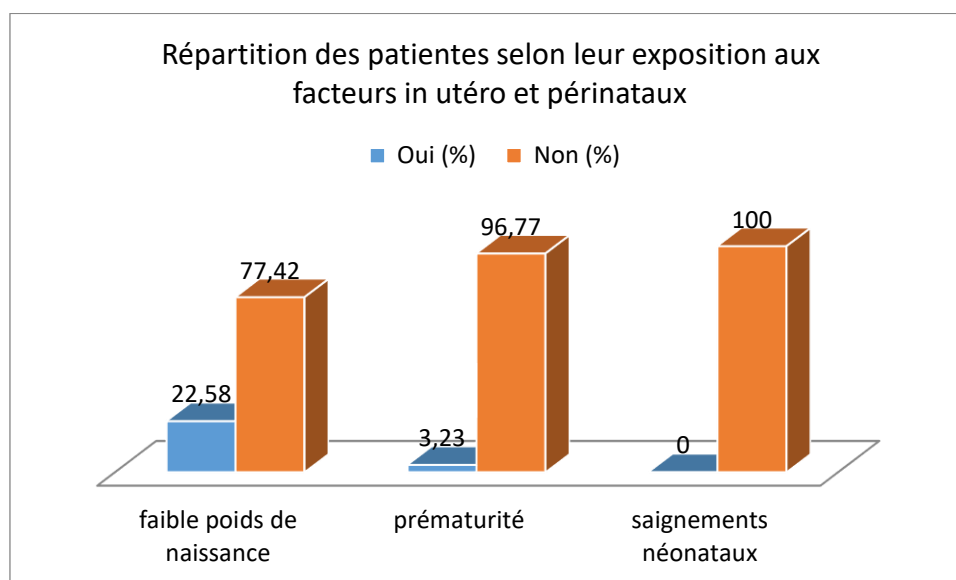
Wilaya	Effectif	Pourcentage %
Constantine	19	61,29
Annaba	1	3,22
Sétif	1	3,22
Oum el bouaghi	2	6,45
Batna	1	3,22
Mila	5	16,12
Blida	1	3,22
Jijel	1	3,22

Il est à noter que la majorité des femmes incluses dans notre étude proviennent de la ville de Constantine, représentant 61,29 % de l'échantillon. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le recrutement a été effectué au sein des cabinets privés de consultation gynécologique à la nouvelle ville Constantine, situé à la nouvelle-ville de Constantine, comme le révèle notre enquête.

## II. Evaluation des facteurs de risque

### 1. Exposition in utéro et périnatales (EIU)

L'histogramme illustre la répartition en pourcentage des patientes selon trois facteurs d'exposition in utero et périnatale : le faible poids de naissance, la prématurité et les saignements néonataux (Figure 18).



**Figure 18 :** Répartition des patientes selon leur exposition aux facteurs in utéro et périnataux.

L'analyse de la répartition des patientes atteintes d'endométriose selon leur exposition à certains facteurs in utero et périnataux montre que 22,58 % d'entre elles sont nées avec un faible poids. Cette proportion relativement élevée est en accord avec plusieurs travaux de recherche, notamment celui de Borghese *et al.* (2015), qui a mis en évidence une association significative entre le faible poids de naissance et les formes sévères d'endométriose, en particulier l'endométriose profonde infiltrante (EPI). Ce lien peut s'expliquer par des altérations épigénétiques précoces survenues dans un environnement intra-utérin défavorable, perturbant la programmation hormonale, immunitaire ou vasculaire du fœtus, et contribuant ainsi à une susceptibilité accrue au développement ultérieur de l'endométriose (Signorile *et al.*, 2018 ; Borghese *et al.*, 2015).

## Résultats et discussion

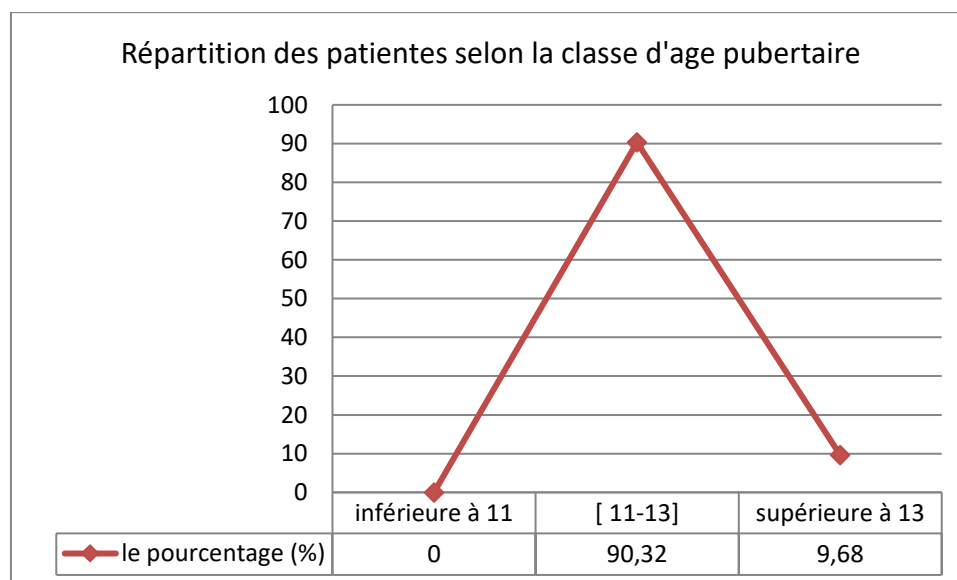
En revanche, la prématurité est très peu représentée dans notre échantillon, avec seulement 3,23 % des patientes concernées. Ce résultat va dans le même sens que les études d'Ottolina et de Koks *et al.* (2013) qui n'ont pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la naissance prématurée et l'apparition de l'endométriose. Bien que la prématurité puisse être associée à un stress néonatal ou à des troubles du développement, elle ne semble pas constituer un facteur de risque indépendant pour cette pathologie (Koks *et al.*, 2013).

Concernant les saignements néonataux, aucune des patientes de notre étude n'en a présenté, ce qui remet en cause l'hypothèse historique selon laquelle une menstruation rétrograde néonatale pourrait favoriser l'implantation ectopique de cellules endométriales. Cette théorie, initialement proposée par Sampson, a été critiquée par des études récentes telles que celle d'Ogawa *et al.* (2023), qui n'ont pas mis en évidence la présence de tissu endométrial fonctionnel dans les pertes utérines néonatales (Ogawa *et al.*, 2023).

### 2. Exposition durant l'enfance et l'adolescence

Selon les résultats de notre enquête, l'ensemble des patientes incluses dans l'étude présentent un indice de masse corporelle (IMC).

Au moment de la puberté, situé dans les normes. Afin d'analyser plus précisément la distribution de l'âge pubertaire, les patientes ont été réparties en différentes tranches d'âge : [moins de 11 ans, 11–13 ans, plus de 13 ans]. Cette répartition a permis d'identifier d'éventuelles variations dans les paramètres étudiés en fonction de l'âge de survenue de la puberté (Figure 19).

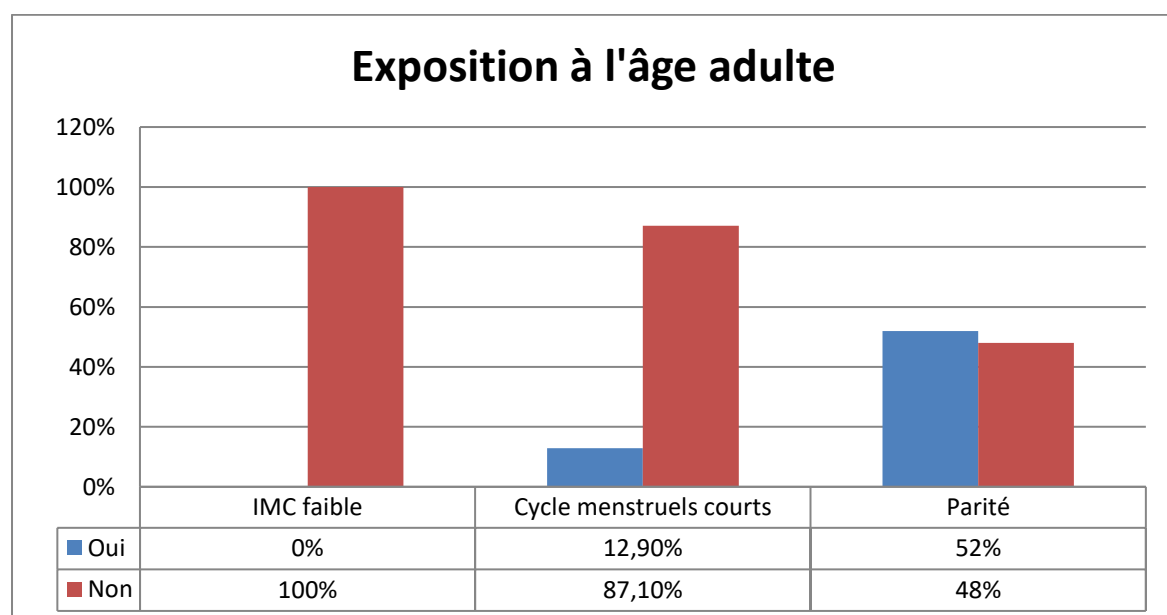


**Figure 19 :** Répartition des patientes selon la classe d'âge pubertaire.

La répartition des patientes en différentes tranches d'âge a permis d'explorer une éventuelle association entre la puberté précoce et l'endométriose. Plusieurs études suggèrent qu'une puberté précoce pourrait être un facteur de risque d'endométriose, en raison d'une exposition hormonale prolongée aux œstrogènes. Par exemple, une étude a montré que l'âge précoce à la ménarche (<11 ans) était associé à un risque accru d'endométriose chez les adolescentes (Audebert, 2013).

### 3. Exposition à l'âge adulte

Selon notre enquête, toutes les patientes présentaient actuellement un IMC normal. Par ailleurs, 12,90 % des patientes avaient un cycle menstruel court, tandis que la parité observée était de 52 % (Figure 20).



**Figure 20 :** Distribution des facteurs de risque chez les patientes à l'âge adulte.

Aucune des patientes n'a présenté un indice de masse corporelle inférieur à la normale. Cela suggère que l'IMC faible ne semble pas être un facteur de risque chez cette population étudiée.

Une minorité des patientes (près de 13 %) présente des cycles menstruels courts, ce qui pourrait être un facteur de risque potentiel mais non majoritaire.

La parité est répartie presque également, mais légèrement plus de la moitié (52 %) des patientes ont eu une ou plusieurs grossesses. Cela pourrait suggérer que la parité n'est pas un facteur protecteur évident dans ce groupe.

## Résultats et discussion

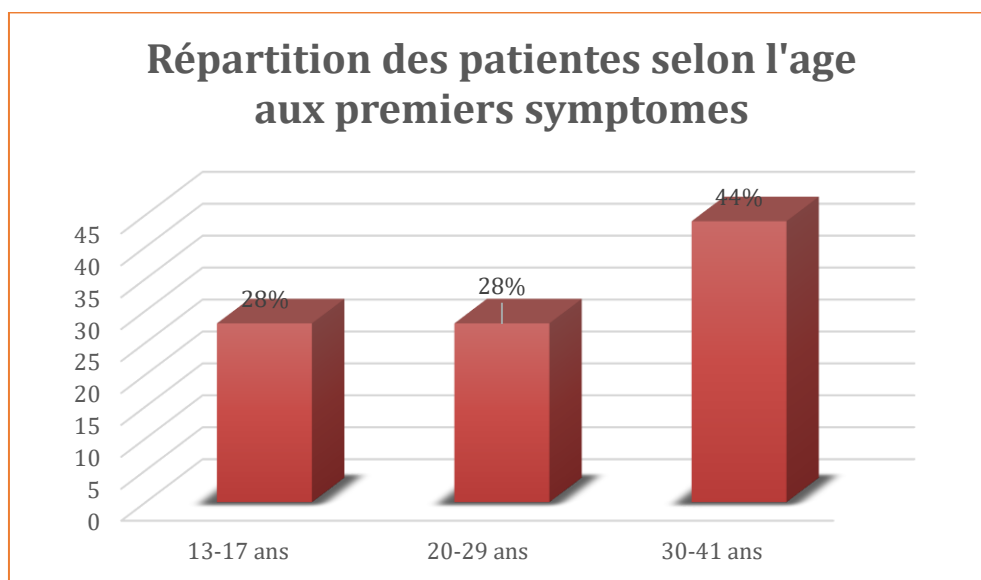
Selon la littérature, l'endométriose peut altérer la fertilité par plusieurs mécanismes, notamment par une inflammation péritonéale et des troubles endocriniens, qui perturbent la fonction ovarienne et réduisent la compétence ovocytaire, l'ablation des foyers péritonéaux superficiels chez les patientes atteintes d'endométriose minimale ou légère a montré une amélioration modérée de la fertilité (Tanbo & Fedorcsak, 2016).

Actuellement, jusqu'à 25 % des procédures de fécondation in vitro (FIV) avec transfert d'embryon sont réalisées chez des patientes atteintes d'endométriose. Un diagnostic tardif favorise la progression de la maladie, ce qui a des conséquences négatives sur la fertilité (Bonavina & Taylor, 2022)

### III. Données cliniques et biologiques

#### 1. Age aux premiers symptômes

Les données de notre étude révèlent que 28% des patientes ont ressenti leurs premiers symptômes d'endométriose entre 13 et 17 ans, une période correspondant souvent aux premières menstruations. Qui soulignent que les douleurs pelviennes précoces sont fréquemment banalisées, contribuant au retard diagnostique (Figure 21).



**Figure 21:** Répartition des patientes selon la tranche d'âge aux premiers symptômes.

La tranche d'âge des 20–29 ans représente 28 % des cas, ce qui confirme que l'endométriose se manifeste majoritairement en âge de procréer, comme le rapportent Tennfjord et al. (2021) et Mehedintu et al. (2014). En revanche, 44 % des patientes ont rapporté une apparition des symptômes après l'âge de 30 ans. Ce phénomène, moins bien documenté dans la littérature,

## Résultats et discussion

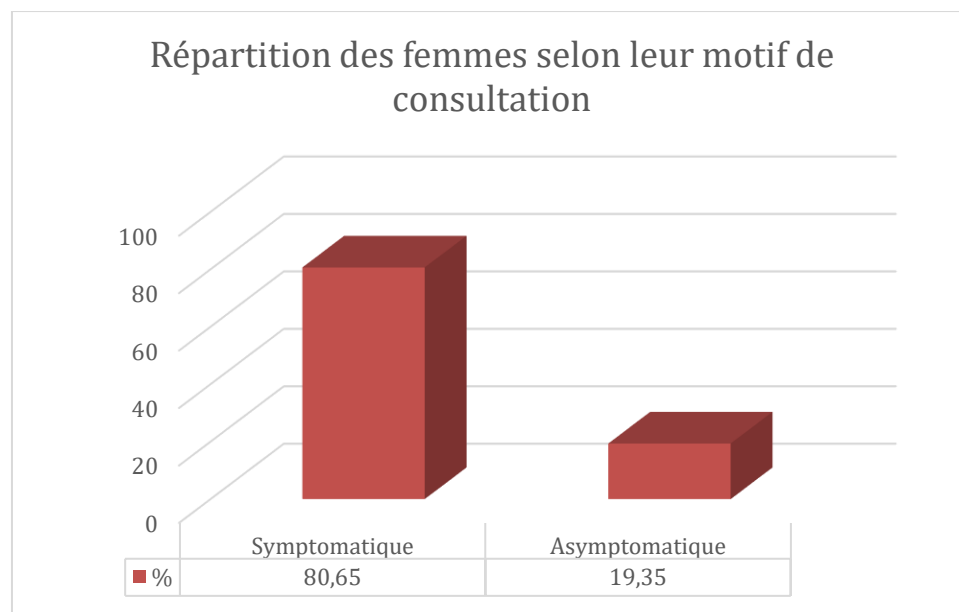
pourrait être attribué à des formes d'endométriose profondes, souvent plus difficiles à diagnostiquer, ou à des retards diagnostiques fréquents dans cette pathologie (Tennfjord *et al.*, 2021 ; Mehedintu *et al.*, 2014).

L'endométriose pelvienne est rare avant la ménarche et diminue après la ménopause. Certaines études anciennes suggéraient une augmentation de sa fréquence avec l'âge jusqu'à la ménopause, mais des recherches plus récentes ne le confirment pas. Ces différences pourraient être dues à des critères de sélection, notamment l'évolution des techniques diagnostiques (laparoscopie vs laparotomie). Enfin, aucun lien n'a été établi entre l'âge au diagnostic et la sévérité de la maladie (Vigano *et al.*, 2004).

Nos résultats soulignent également l'importance d'un diagnostic précoce de l'endométriose chez les adolescentes présentant des douleurs pelviennes chroniques ou des dysménorrhées sévères. Une étude a révélé que 60 % des adolescentes présentant de graves symptômes liés à la douleur souffraient d'endométriose, mettant en évidence la nécessité d'une prise en charge spécialisée (Hirsch *et al.*, 2020).

### 2. Motif de consultation

Dans notre étude, une forte proportion de femmes (80,65 %) a consulté pour des symptômes évocateurs, tandis que 19,35 % ont été diagnostiquées de manière asymptomatique, souvent dans le cadre d'un suivi gynécologique de routine ou lors d'examens complémentaires (Figure 22). Ce résultat souligne le poids important de la symptomatologie dans le recours aux soins médicaux.





**Figure 22:** La répartition des femmes selon leur motif de consultation en pourcentage

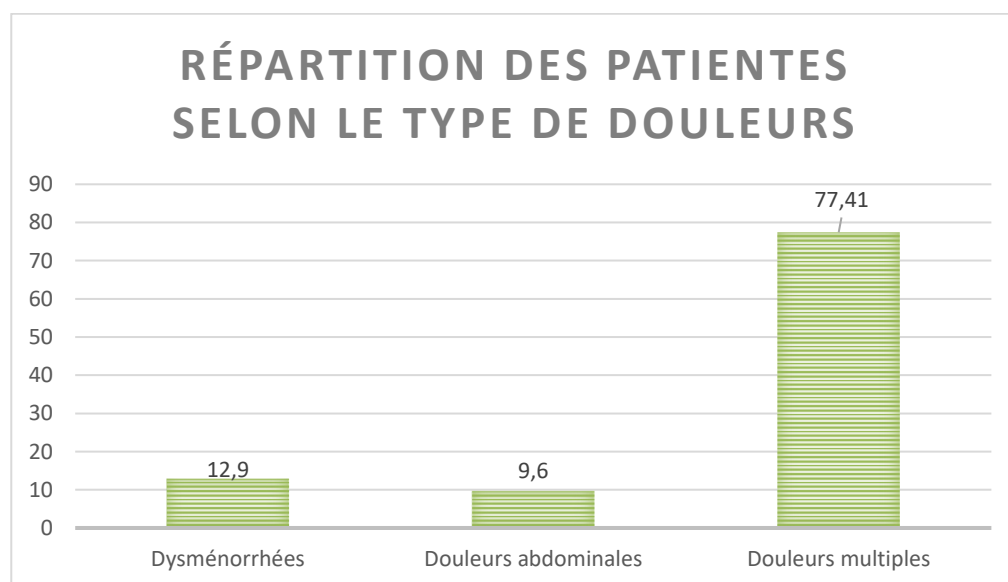
Ces données sont en accord avec la littérature, qui rapporte que la majorité des femmes atteintes d'endométriose présentent des symptômes variés et parfois invalidants, tels que la dysménorrhée, la dyspareunie, les douleurs pelviennes chroniques, les troubles digestifs ou urinaires, et l'infertilité. Cependant, un nombre non négligeable de cas asymptomatiques est également décrit, ce qui retarde souvent le diagnostic (Ballard *et al.*, 2008).

Certaines études, comme celle de Swift *et al.* (2023), indiquent que le délai diagnostique moyen peut atteindre 7 à 10 ans. Cette situation s'explique en partie par l'hétérogénéité des symptômes, souvent attribués à tort à d'autres pathologies telles que des troubles digestifs, des cystites ou des douleurs musculo-squelettiques. Par ailleurs, d'autres recherches montrent qu'un nombre important de femmes peuvent être asymptomatiques, ce qui complique davantage la détection précoce de la maladie (Moradi *et al.*, 2021 ; Swift *et al.*, 2023)

Parfois, une endométriose très avancée peut ne provoquer aucun symptôme, alors que, paradoxalement, de petites lésions situées au niveau du péritoine peuvent entraîner de fortes douleurs (Smolarz *et al.*, 2021).

### 3. Type de douleurs

Dans notre étude, nous avons analysé les types de douleurs rapportées par les patientes atteintes d'endométriose. Les résultats montrent que la majorité d'entre elles (77,41 %) présentent des douleurs multiples, ce qui reflète la nature complexe et multisymptomatique de cette pathologie. En comparaison, 12,9 % des patientes ont rapporté des dysménorrhées isolées, tandis que 9,6 % ont déclaré souffrir uniquement de douleurs abdominales (Figure 22).



**Figure 23 :** Répartition des patientes selon le type de douleurs.

## Résultats et discussion

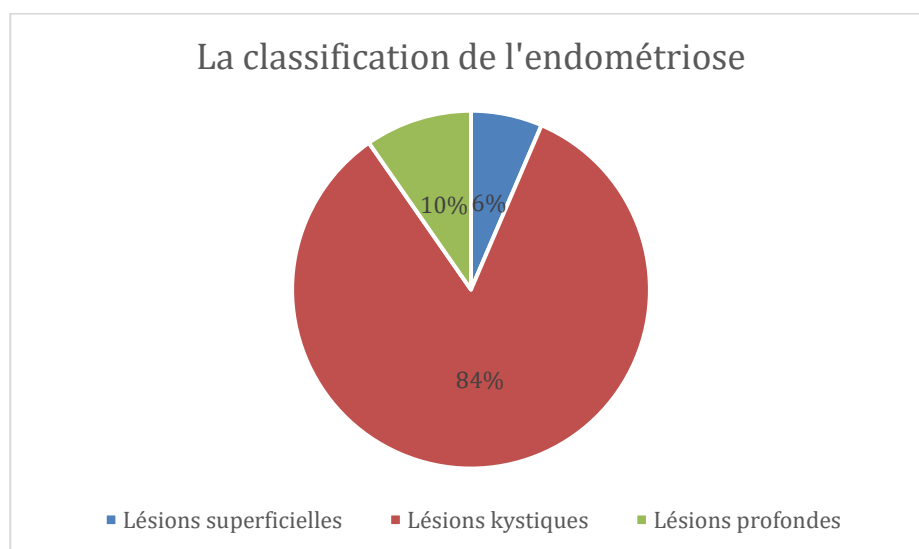
Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature, qui décrivent l'endométriose comme une maladie chronique pouvant affecter plusieurs systèmes et entraîner des douleurs pelviennes, abdominales, lombaires, ainsi que des douleurs lors des rapports sexuels ou des troubles digestifs et urinaires (Kapoor *et al.*, 2021 ; Saunder & Horne, 2021).

La faible proportion de douleurs isolées, comparée à la prédominance des douleurs multiples, suggère que l'endométriose se manifeste le plus souvent de manière diffuse. Cette présentation symptomatique hétérogène contribue à la complexité et au retard du diagnostic. Elle souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge, ainsi que la nécessité d'un interrogatoire clinique approfondi, afin de ne pas négliger les douleurs extra-pelviennes, souvent sous-estimées (Ballard *et al.*, 2008).

La prédominance des douleurs multiples chez les patientes de notre échantillon reflète la sévérité et la variabilité de l'expression clinique de l'endométriose, ce qui justifie la nécessité d'un dépistage précoce et d'une évaluation globale des symptômes pour une prise en charge adaptée. C'est une maladie multifactorielle d'où vient l'hétérogénéité des symptômes qui est élevée (Zondervan *et al.*, 2020).

### 4. Classification de l'endométriose

La répartition des lésions endométriosiques révèle une prédominance des lésions kystiques 84% suggérant soit un diagnostic précoce des formes superficielles, soit une progression fréquente vers des lésions kystiques ou profondes en l'absence de prise en charge adaptée (Figure 23).

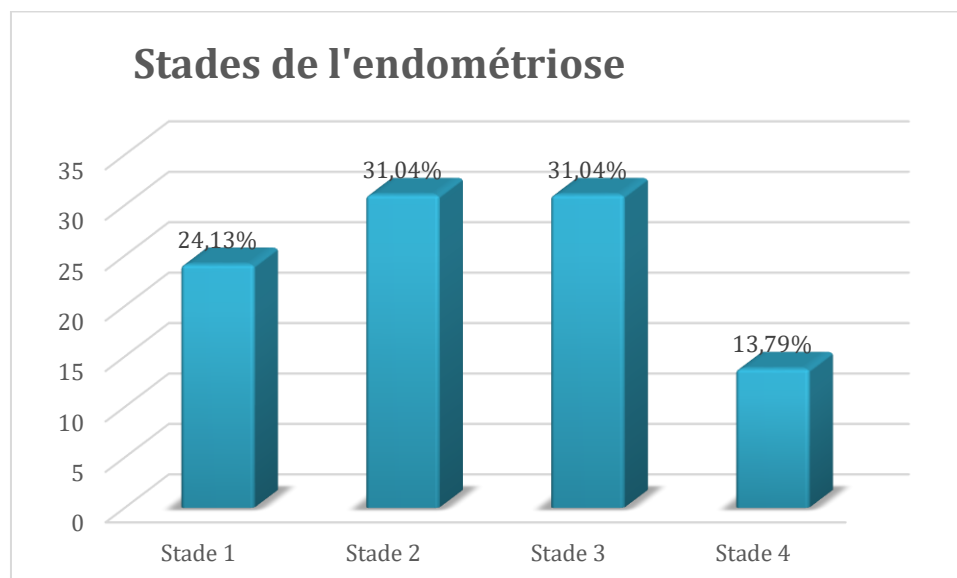


**Figure 24 :** Répartition des patientes selon le type des lésions

Les lésions kystiques, souvent associées à des symptômes cliniques marqués comme l'infertilité ou les douleurs pelviennes, montrent l'importance d'un dépistage par imagerie systématique, notamment chez les patientes symptomatiques. Par ailleurs, la présence de lésions profondes, bien que moins représentées, met en lumière la nécessité d'une approche thérapeutique multidisciplinaire en raison de leur potentiel invasif et de leur impact sur la qualité de vie. Ces résultats, comparables à ceux rapportés dans la littérature (Zondervan *et al.*, 2020), celui qui montre dans son étude que la classification la plus utilisée en pratique clinique est la classification de rASRM, qui catégorise l'endométriose en 4 stades en fonction de la localisation, de la profondeur des lésions, de la présence d'adhérences et d'endométriomes. Dans notre étude, la répartition des lésions endométriosiques contrastant avec les données épidémiologiques classiques qui rapportent habituellement une fréquence plus élevée des lésions superficielles, par rapport aux endométriomes (Zondervan *et al.*, 2020).

### 5. Stades de l'endométriose

L'analyse de graphique (Figure 24) montre que les stades 2 et 3 sont les plus fréquemment observés chez les patientes atteintes d'endométriose, représentant chacun 31,04 % des cas.



**Figure 25 :** Répartition des patientes selon les stades de l'endométriose

## Résultats et discussion

---

Ces résultats suggèrent que la majorité des patientes sont diagnostiquées à un stade intermédiaire de la maladie, ce qui pourrait témoigner soit d'un retard dans la détection en raison de symptômes peu spécifiques, soit d'une progression silencieuse de l'endométriose avant que le diagnostic ne soit posé

Le stade 1, représentant 24,13 %, montre une proportion modérée de patientes diagnostiquées précocement. Cela pourrait indiquer une certaine prise de conscience ou un accès au diagnostic plus précoce pour une partie des patientes, bien que cette proportion reste inférieure à celle des stades 2 et 3. En revanche, le stade 4, le plus avancé, est le moins représenté avec 13,79 %. Ce faible pourcentage peut s'expliquer par plusieurs hypothèses.

- Une prise en charge médicale avant que la maladie n'atteigne ce stade sévère.
- Des difficultés à diagnostiquer les cas les plus sévères si les patientes ne consultent pas ou ne sont pas orientées vers un diagnostic spécialisé.

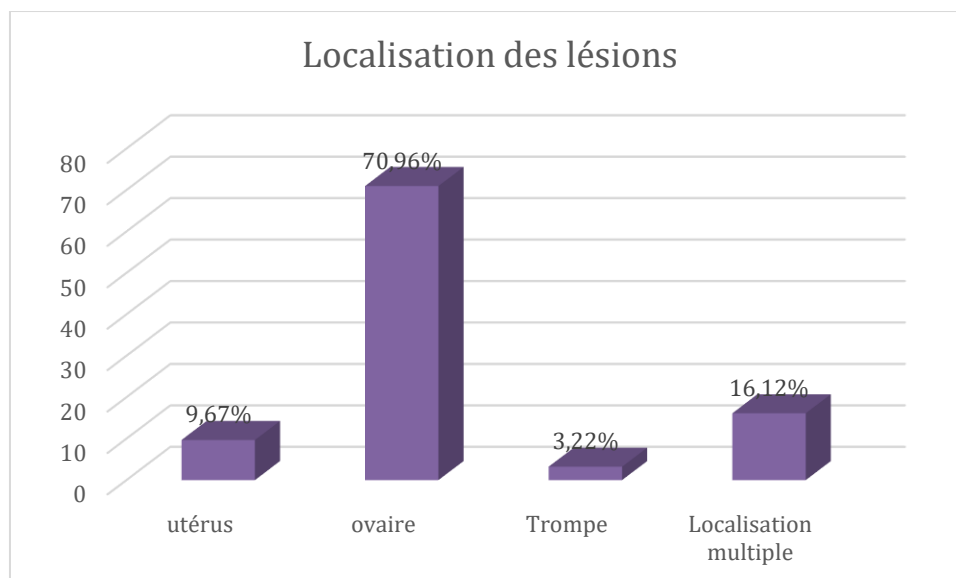
- Une sous-représentation possible liée à la taille ou à la nature de l'échantillon étudié.

L'étude de Bianco et al. (2021) rapporte que, dans leur échantillon, une endométriose minimale/légère (stades I et II) a été diagnostiquée chez les patientes (38,5 %), tandis qu'une endométriose modérée/sévère (stades III et IV) a été retrouvée chez 131 patientes (61,5 %) (Bianco *et al.*, 2021).

Nos résultats sont partiellement en accord avec ceux de Meuleman et al. (2009), qui ont rapporté que la majorité des patientes présentaient une endométriose de stade I ou II, contrairement aux stades III et IV (Meuleman *et al.*, 2009).

### 6. Localisation de l'endométriose

Parmi les 31 patientes recrutées dans le cadre de cette étude, plus de la moitié, soit 70,96 %, présentent des lésions endométriosiques localisées au niveau des ovaires. Par ailleurs, 16,12 % des patientes présentent des localisations multiples. Les autres localisations observées sont moins fréquentes : 9,67 % des patientes ont des lésions au niveau de l'utérus, et 3,22 % au niveau des trompes. (Figure 25)



**Figure 26 :** Répartition des patientes selon la localisation de la maladie

La prédominance de l'ovaire, comme site de localisation de l'endométriose, peut indiquer que l'ovaire est le lieu le plus affecté par la pathologie, ce qui est souvent observé dans les études sur l'endométriose. Cela pourrait aussi suggérer que la détection des lésions ovariennes est plus fréquente grâce aux examens médicaux comme l'échographie et l'IRM, qui sont sensibles aux anomalies ovariennes.

Le pourcentage de localisations utérines est relativement faible comparé à celui observé au niveau des ovaires. Cela peut indiquer que les lésions utérines, bien que parfois présentes, sont moins fréquemment diagnostiquées ou moins facilement visibles, notamment dans le cadre de formes bénignes d'endométriose, en l'absence d'adénomyose associée. La localisation multiple, suggère que l'endométriose peut affecter plusieurs zones anatomiques simultanément, ce qui est un aspect courant de cette maladie, souvent plus difficile à traiter ou à surveiller. Ce chiffre pourrait aussi indiquer des formes plus sévères de la maladie, où les lésions sont dispersées dans plusieurs zones pelviennes. La trompe est la localisation la moins fréquente. Cela pourrait indiquer une forme plus rare de localisation, bien que la trompe soit parfois impliquée dans les cas graves d'endométriose.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Totev et al. (2015) ainsi que de Lee *et al.* (2015), qui rapportent que les ovaires constituent les organes pelviens les plus fréquemment touchés par l'endométriose. Toutefois, une étude plus récente menée par Hirata *et al.* (2020) souligne une augmentation du nombre de cas d'endométriose extra-pelvienne rapportés au cours des dernières années, suggérant une meilleure reconnaissance de formes atypiques de la maladie

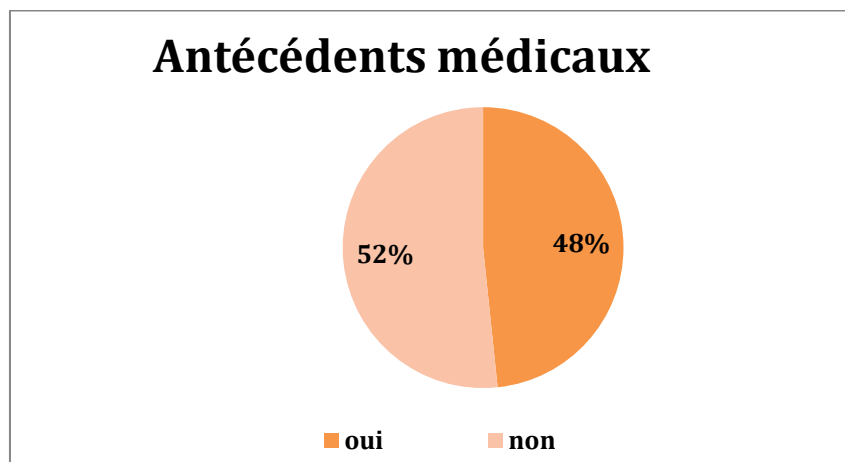
## Résultats et discussion

ou une évolution des pratiques diagnostiques (Lee *et al.*, 2015 ; Totev *et al.*, 2015 ; Hirata *et al.*, 2020).

### 7. Antécédents personnels

#### 7.1 Antécédents médicaux

Dans notre série, 48 % des patientes présentent des antécédents médicaux, tandis que 52 % n'en rapportent aucun (Figure 25)



**Figure 27:** Profil des antécédents médicaux chez les patientes

Cette quasi-égalité dans la répartition souligne une certaine hétérogénéité dans le profil médical des patientes atteintes d'endométriose.

La présence d'antécédents médicaux chez près de la moitié des patientes pourrait refléter:

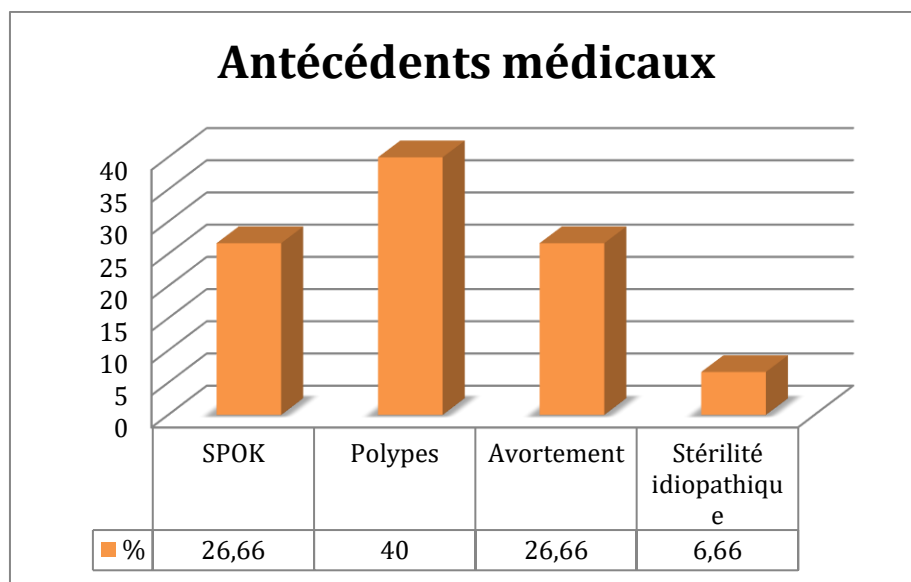
- des comorbidités fréquentes associées à l'endométriose (comme les troubles digestifs, les maladies inflammatoires, les troubles hormonaux, etc.).

- une histoire médicale complexe qui pourrait compliquer le diagnostic ou la prise en charge.

- une possible corrélation entre certaines pathologies préexistantes et le développement de l'endométriose (ce qui mériterait une exploration dans la littérature scientifique).

En revanche, le fait que plus de la moitié des patientes n'aient aucun antécédent médical connu (52 %) suggère que l'endométriose peut aussi toucher des femmes sans historique médical particulier, ce qui confirme son caractère multifactoriel et parfois imprévisible.

Dans notre étude, l'analyse des antécédents médicaux des patientes atteintes d'endométriose a révélé que les polypes utérins constituaient l'antécédent le plus fréquent, retrouvés chez 40 % des patientes. Les syndromes des ovaires polykystiques (SOPK) ainsi que les antécédents d'avortement ont été rapportés chez 26,66 % des patientes chacun (Figure 27).



**Figure 28 :** Profil des antécédents médicaux dans la population étudiée

Cette distribution pourrait suggérer une association possible entre la présence de polypes et l'endométriose, ou du moins refléter une pathologie gynécologique souvent concomitante, susceptible d'aggraver les symptômes ou de retarder le diagnostic.

La présence du SOPK chez environ 26,66 % des patientes atteintes d'endométriose est une statistique intrigante, car ces deux maladies ont des mécanismes physiopathologiques différents, voire opposés à certains niveaux. Pourtant, cette co-occurrence est observée dans plusieurs études à cause de prédispositions génétiques ou environnementales (exposition à des perturbateurs endocriniens, stress, alimentation...) qui pourraient jouer un rôle dans le développement des deux pathologies (Schliep et al., 2023).

Ainsi, plusieurs études cliniques ont observé une prévalence du SOPK entre 20 % et 30 % chez les femmes atteintes d'endométriose. Ces données varient en fonction des critères diagnostiques utilisés (par exemple, critères de Rotterdam pour le SOPK) (Mathelin *et al.*, 2007 ; Kotsopoulos & Nard, 2012).

Certaines études suggèrent aussi que les femmes avec les deux pathologies ont un profil hormonal particulier (par exemple : cycles anovulatoires mais douloureux, ovaires polykystiques avec endométriomes, etc.) (OMS, 2025).

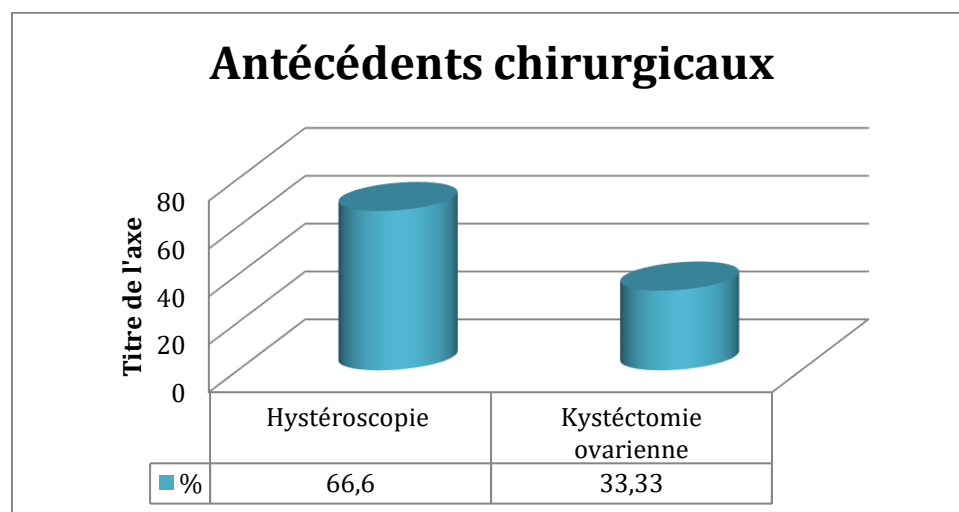
## Résultats et discussion

Enfin, la stérilité idiopathique a été rapportée chez 6,66 % des patientes. Bien que ce pourcentage soit relativement faible, il illustre la complexité de l'infertilité associée à l'endométriose, qui peut rester inexpliquée malgré les investigations, soulignant la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

### 7.2 Antécédents chirurgicaux

Selon notre enquête, 40 % des patientes ont déjà subi une ou plusieurs interventions chirurgicales, tandis qu'environ 60 % ne rapporte aucun antécédent chirurgical.

Parmi les patientes ayant des antécédents chirurgicaux, la majorité a subi une hystéroscopie (66,6 %), tandis que 33,33 % ont eu une kystectomie ovarienne (Figure 27)



**Figure 29 :** Profil chirurgical des patientes atteintes d'endométriose

L'hystéroscopie est une technique peu invasive est souvent utilisée pour explorer ou traiter des anomalies intra-utérines (polypes, fibromes, synéchies...), mais aussi pour évaluer la cavité utérine en cas de douleurs pelviennes ou d'infertilité, deux symptômes fréquents dans l'endométriose (Phillips *et al.*, 2023).

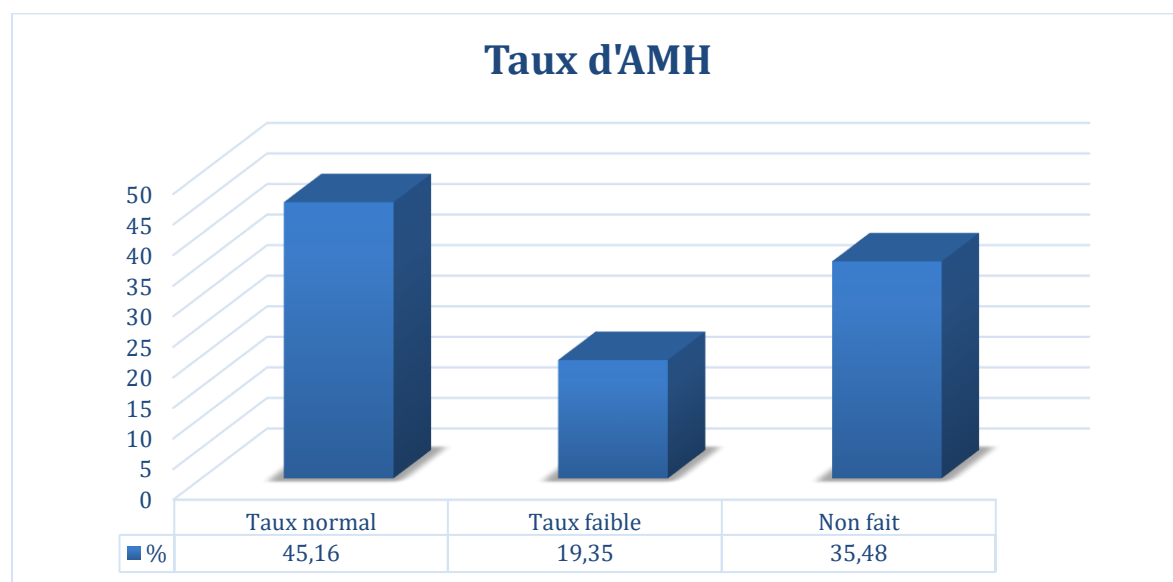
Sa fréquence élevée pourrait indiquer que l'hystéroscopie est couramment pratiquée comme examen diagnostique ou thérapeutique initial, avant d'envisager des actes plus lourds. La kystectomie ovarienne est une intervention pratiquée, généralement, pour retirer un kyste ovarien endométriosique (endométriome), une manifestation fréquente de la maladie. Ce chiffre relativement élevé souligne l'impact de l'endométriose sur les ovaires.



### 8. Bilan biologique

#### 8.1. Taux d'AMH

L'hormone anti-müllérienne (AMH) est un marqueur important de la réserve ovarienne, et constitue ainsi un indicateur essentiel de la fertilité. Dans notre étude, les résultats obtenus montrent que 45,16 % des patientes présentaient un taux normal d'AMH, tandis qu'un taux faible a été observé chez 19,35 % d'entre elles. Par ailleurs, chez 35,48 % des patientes, le dosage de l'AMH n'a pas été réalisé. Ces données, présentées dans la Figure 28, soulignent l'intérêt de ce marqueur dans l'évaluation de la fonction ovarienne chez les patientes atteintes d'endométriose.



**Figure 30 :** Statut du taux d'AMH dans la population étudiée

Près de la moitié des patientes présentent un taux d'AMH dans la norme, ce qui suggère que leur réserve ovarienne est conservée, malgré la présence d'endométriose. Ce résultat est rassurant sur le plan de la fertilité, notamment pour les patientes souhaitant une grossesse spontanée ou via assistance médicale à la procréation (AMP) (Kitajima *et al.*, 2020). Selon l'étude de Kacem-Berjeb *et al.* (2023) qui a trouvé que pour l'AMH, le taux médian était de  $2,2 \pm 1,88$  ng/mL dans l'ensemble de la population étudiée, et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes (2,2 contre 2,7 ng/mL,  $p = 0,41$ ). Cela explique le taux normal des cas trouvés dans notre étude et affirme que l'endométriose ne signifie pas toujours une infertilité mais ça peut être une cause (Kacem-Berjeb *et al.*, 2023).

## Résultats et discussion

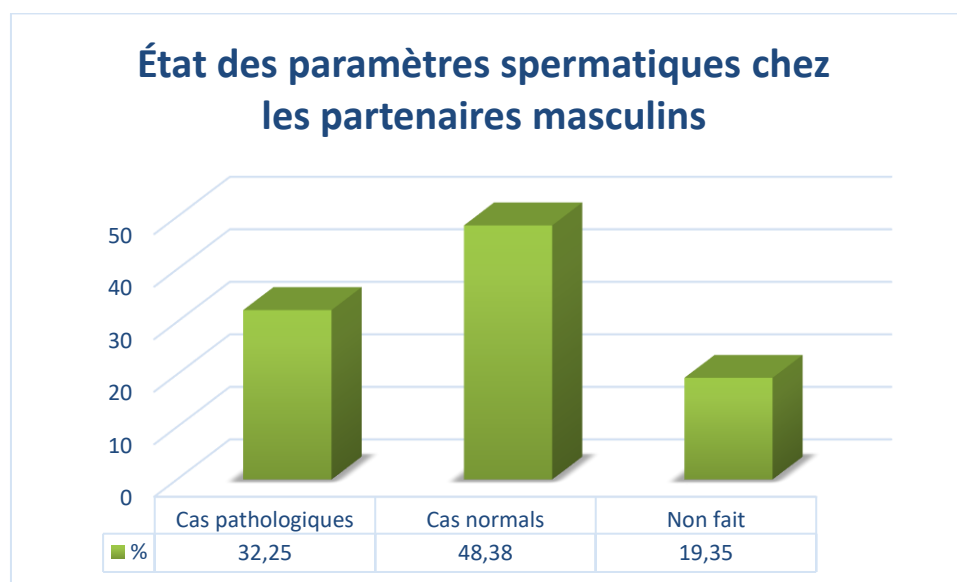
Près de 1 patiente sur 5 présente un affaiblissement de sa réserve ovarienne, ce qui peut être lié à l'impact de l'endométriose sur les ovaires (notamment en cas d'endométriome ou après chirurgie comme la kystectomie). Cette baisse de l'AMH peut compromettre la fertilité et justifie une prise en charge plus précoce et individualisée.

Pour plus d'un tiers des patientes, le dosage n'a pas été réalisé. Cela peut s'expliquer par :

- une absence de désir de grossesse au moment du bilan.
  - un accès limité à ce test (coût, disponibilité).
  - une omission ou une orientation insuffisante vers l'évaluation de la réserve ovarienne.
- Cette absence de données constitue une limite dans l'évaluation globale de la fertilité des patientes.

### 8.2. Spermogramme

Sur la base des résultats du spermogramme nous avons recensé parmi les maris des patientes 48,38 % ont un spermogramme normal, alors que 32,25 % présentent des anomalies (Figure 29)



**Figure 31 :** Profil spermatique des partenaires des patientes atteintes d'endométriose

Cette distribution indique que près de la moitié des partenaires masculins ne présentent aucune anomalie du sperme, ce qui permet d'exclure un facteur masculin d'infertilité dans ces couples. Dans ces cas, l'endométriose pourrait donc être le principal facteur contribuant aux difficultés de conception, ce qui renforce l'importance d'un diagnostic et d'un suivi gynécologique approfondi chez la femme.

## Résultats et discussion

---

la fréquence des cas pathologiques signifie qu'un tiers des conjoints présente un facteur masculin associé, ce qui suggère que dans une proportion non négligeable de cas, l'infertilité peut être multifactorielle, impliquant à la fois des troubles féminins et masculins. Cela justifie l'intérêt d'un bilan systématique du couple, et non seulement de la femme, dans les explorations de fertilité.

L'absence de ce test chez environ 1 patient sur 5 peut s'expliquer par :

- un refus du partenaire.
- une mauvaise orientation médicale initiale.
- une sous-estimation du rôle du facteur masculin dans les troubles de la fertilité.



## **Conclusion et perspectives**

## Conclusion

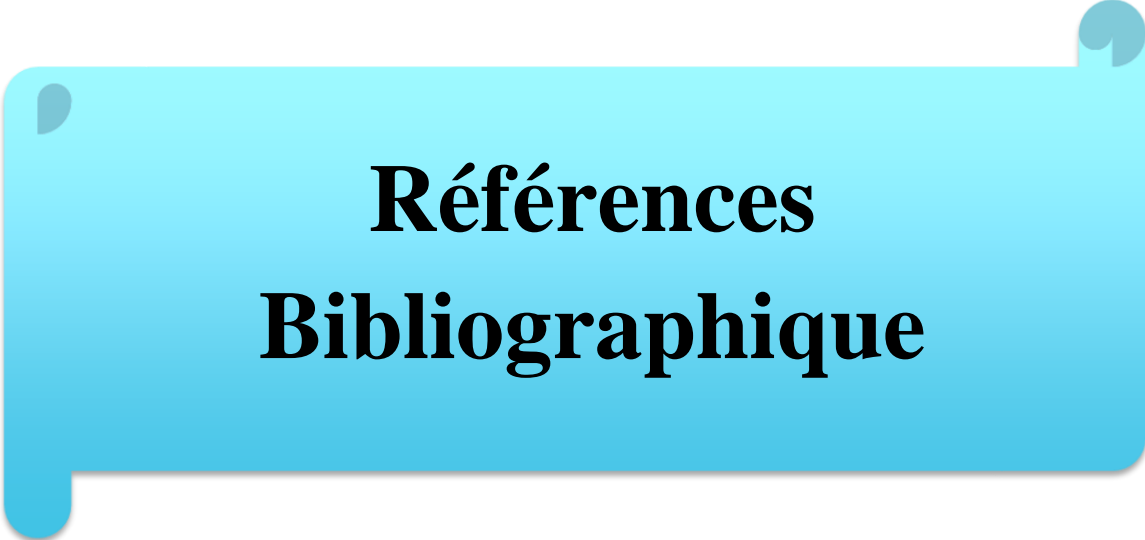
---

L'endométriose est une pathologie multifactorielle dont l'origine implique des facteurs à la fois environnementaux, hormonaux et génétiques. Les progrès récents dans la compréhension du génome humain ont permis d'identifier certains gènes pouvant jouer un rôle dans le développement de cette maladie. Parmi eux, le gène *MTHFR* suscite un intérêt particulier, notamment en raison de ses variants, tel que C677T, qui influencent le métabolisme de l'homocystéine et pourraient contribuer à un environnement inflammatoire propice à l'endométriose. La MTHFR assure le processus de méthylation de l'ADN, de protéine, de neurotransmetteurs et de phospholipide. Sans négliger son rôle primordial dans la régulation de l'expression des gènes et le maintien de la stabilité de génomique. Notre étude s'est intéressée à la relation possible entre ces variants et la survenue de l'endométriose au sein d'une population algérienne, tout en prenant en compte certains facteurs de risque comme l'âge, les antécédents familiaux, l'âge de la ménarche et encore l'indice de masse corporelle. En raison de difficultés techniques et du temps limité, les analyses moléculaires n'ont pas pu être menées à terme. La PCR réalisée chez huit témoins n'a pas pu être vérifiée, empêchant la suite du protocole.

D'un point de vue épidémiologique, notre étude a révélé une forte prédominance des stades II et III de l'endométriose dans la population étudiée, indiquant une forme modérée à sévère de la maladie chez la majorité des patientes. De plus, les lésions kystiques ovariennes se sont avérées être les formes les plus fréquentes, reflétant probablement une évolution chronique et symptomatique de la pathologie.

Ces résultats ouvrent la voie à plusieurs perspectives :

- Compléter l'étude moléculaire du variant C677T du gène *MTHFR* en utilisant la technique PCR-RFLP.
- Etendre l'échantillon étudié afin de renforcer la validité statistique des conclusions.
- Evaluer les implications biochimiques du variant *MTHFR* sur les profils hormonaux et inflammatoires chez les patientes.
- Explorer d'autres gènes candidats en lien avec l'endométriose, comme VEGF, IL-1 $\beta$ , ou encore ESR2, pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la maladie.
- Enfin, intégrer les facteurs environnementaux, alimentaires et géographiques dans les futures recherches pour une approche plus globale et personnalisée.



# **Références Bibliographique**

## Références Bibliographique

---

- Abramiuk, M., Grywalska, E., Małkowska, P., Sierawska, O., Hryniewicz, R. and Niedźwiedzka-Rystwej, P., 2022. The role of the immune system in the development of endometriosis. *Cells*, 11(13), p.2028.
- Abrao, M.S., Andres, M.P., Miller, C.E., Gingold, J.A., Rius, M., Neto, J.S. and Carmona, F., 2021. AAGL 2021 endometriosis classification: an anatomy-based surgical complexity score. *Journal of minimally invasive gynecology*, 28(11), pp.1941-1950.
- Adamson, G.D. and Pasta, D.J., 2010. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility*, 94(5), pp.1609-1615.
- Afedo, S.Y., Cui, Y., Yu, S., Liao, B., Zhao, Z., Li, H., Zhang, H., Zou, S., Li, D.H. and Zhang, P., 2020. Histological analysis, bioinformatics profile, and expression of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in bovine testes. *Animals*, 10(10), p.1731.
- Agarwal, S.K., Chapron, C., Giudice, L.C., Laufer, M.R., Leyland, N., Missmer, S.A., Singh, S.S. and Taylor, H.S., 2019. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(4), pp.354-e1.
- Anatomy, G.A.G.D., 2015. Physiology of genital organs. Women: what is relevant for the clinical practice in: Vodusek D. Boller F.(Eds), *Neurology of Sexual and Bladder Disorders (Handbook of Clinical Neurology)*.
- Anglesio, M.S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T.M., Noë, M., Horlings, H.M., Lum, A., Jones, S., Senz, J., Seckin, T. and Ho, J., 2017. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *New England Journal of Medicine*, 376(19), pp.1835-1848.
- Asghari, S., Valizadeh, A., Aghebati-Maleki, L., Nouri, M. and Yousefi, M., 2018. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, pp.163-174.
- Ballard, K.D., Seaman, H.E., De Vries, C.S. and Wright, J.T., 2008. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case–control study—part 1. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(11), pp.1382-1391.
- Beaudin, L. and Huang, J.C., 2014. Weather conditions and outdoor recreation: A study of New England ski areas. *Ecological Economics*, 106, pp.56-68.

## Références Bibliographique

---

- Bischoff, F. and Simpson, J.L., 2004. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 18(2), pp.219-232.
- Botto, L.D. and Yang, Q., 2000. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 151(9), pp.862-877.
- Bulun, S.E., 2019. Chapter 25–Endometriosis. *Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia (US): Elsevier, pp.609-42.
- Burney, R.O. and Giudice, L.C., 2012. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, 98(3), pp.511-519.
- Canis, M., Donnez, J.G., Guzick, D.S., Halme, J.K., Rock, J.A., Schenken, R.S. and Vernon, M.W., 1997. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility*, 67(5), pp.817-821.
- Cardoso JV, Machado DE, Silva MC, Berardo PT, Ferrari R, Abrão MS, Perini JA.
- Deng, J., Jia, M., Cheng, X., Yan, Z., Fan, D. and Tian, X., 2017. ABO blood group and ovarian reserve: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*, 8(15), p.25628.
- Desai, N., Ludgin, J., Sharma, R., Anirudh, R.K. and Agarwal, A., 2017. Female and male gametogenesis. *Clinical reproductive medicine and surgery: A practical guide*, pp.19-45.
- Diakite, B., Kassogue, Y., Maiga, M., Dolo, G., Kassogue, O., Holl, J.L., Joyce, B., Wang, J., Cisse, K., Diarra, F. and Keita, M.L., 2023. Lack of Association of C677T Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism with Breast Cancer Risk in Mali. *Genetics Research*, 2023(1), p.4683831.
- Djokovic, D. and Calhaz-Jorge, C., 2015. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Frontiers in surgery*, 1, p.51.
- Djokovic, D., & Calhaz-Jorge, C. (2015). Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Frontiers in Surgery*, 1, Article 51.  
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00051>.
- Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study.



## Références Bibliographique

---

- Farland, L.V., Eliassen, A.H., Tamimi, R.M., Spiegelman, D., Michels, K.B. and Missmer, S.A., 2017. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *bmj*, 358.
- França, P.R.D.C., Lontra, A.C.P. and Fernandes, P.D., 2022. Endometriosis: a disease with few direct treatment options. *Molecules*, 27(13), p.4034.
- Goyette, P., Pai, A., Milos, R., Frosst, P., Tran, P., Chen, Z., Chan, M. and Rozen, R., 2012. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*, 9, pp.652-656.
- Güvenç, İ.B. and Bozo, Ö., 2024. Health-related quality of life of women with endometriosis: An Attachment-Diathesis Model of Chronic Pain perspective. *Health Care for Women International*, 45(4), pp.412-429.
- Hatırnaz, S., Hatırnaz, E., Dahan, M.H., Tan, S.L., Ozer, A., Kanat-Pektas, M. and Ata, B., 2016. Is elective single-embryo transfer a viable treatment policy in in vitro maturation cycles?. *Fertility and Sterility*, 106(7), pp.1691-1695.
- Homberger, A., Linnebank, M., Winter, C., Willenbring, H., Marquardt, T., Harms, E. and Koch, H.G., 2000. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European Journal of Human Genetics*, 8(9), pp.725-729.
- Is neonatal uterine bleeding responsible for early-onset endometriosis? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2023 Jun 19;21(1):56. DOI:10.1186/s12958-023-01099-1
- Izumi, G., Koga, K., Takamura, M., Makabe, T., Satake, E., Takeuchi, A., Taguchi, A., Urata, Y., Fujii, T. and Osuga, Y., 2018. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(2), pp.191-198.
- Jerman, L.F. and Hey-Cunningham, A.J., 2015. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biology of reproduction*, 92(3), pp.64-1.
- Jiang, I., Yong, P.J., Allaire, C. and Bedaiwy, M.A., 2021. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), p.5644.

## Références Bibliographique

---

- Hirsch, M., Dhillon-Smith, R., Cutner, A. S., Yap, M., & Creighton, S. M. (2020). The prevalence of endometriosis in adolescents with pelvic pain: A systematic review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 33(6), 623–630. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2020.07.011>
- Kapoor, R., Stratopoulou, C.A. and Dolmans, M.M., 2021. Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies. *International journal of molecular sciences*, 22(21), p.11700.
- Kenny, L.C. and Bickerstaff, H. eds. 2017. *Gynaecology by Ten Teachers*. CRC Press.
- Khenchouche, A., 2018. *Le cancer du col de l'uterus: coinfection par le papillomavirus humain et par l'epstein-barr virus* (Doctoral dissertation).
- Kim, H.J., Lee, H.S., Kazmi, S.Z., Hann, H.J., Kang, T., Cha, J., Choi, S., Swan, H., Kim, H., Lee, Y.S. and Ahn, H.S., 2021. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(12), pp.1938-1948.
- Kim, J.J., Kurita, T. and Bulun, S.E., 2013. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine reviews*, 34(1), pp.130-162.
- Konrad, L., Dietze, R., Kudipudi, P.K., Horné, F. and Meinhold-Heerlein, I., 2019. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis?. *Reproduction*, 158(2), pp.R41-R47.
- Koukoura, O., Sifakis, S. and Spandidos, D.A., 2016. DNA methylation in endometriosis. *Molecular medicine reports*, 13(4), pp.2939-2948.
- Krishnamoorthy, K. and Decherney, A.H., 2017. Genetics of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(3), pp.531-538.
- Kvaskoff, M., Bijon, A., Clavel-Chapelon, F., Mesrine, S. and Boutron-Ruault, M.C., 2013. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology*, 24(2), pp.261-269.

## Références Bibliographique

---

- Kvaskoff, M., Mu, F., Terry, K.L., Harris, H.R., Poole, E.M., Farland, L. and Missmer, S.A., 2015. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?. *Human reproduction update*, 21(4), pp.500-516.
- Laganà, A.S., Garzon, S., Götte, M., Viganò, P., Franchi, M., Ghezzi, F. and Martin, D.C., 2019. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *International journal of molecular sciences*, 20(22), p.5615.
- Leclerc, D. and Rozen, R., 2007. Génétique moléculaire de MTHFR-Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *médecine/sciences*, 23(3), pp.297-302.
- Lee, S.Y., Koo, Y.J. and Lee, D.H., 2021. Classification of endometriosis. *Yeungnam University journal of medicine*, 38(1), pp.10-18.
- Liew, S.C. and Gupta, E.D., 2015. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics*, 58(1), pp.1-10.
- Lin, H., Leng, J.H., Liu, J.T. and Lang, J.H., 2015. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. *Chinese medical journal*, 128(04), pp.455-458.
- Lin, H., Leng, J.H., Liu, J.T. and Lang, J.H., 2015. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. *Chinese medical journal*, 128(04), pp.455-458.
- Marieb, E.N. and Hoehn, K., 2019. *Human anatomy & physiology*. Pearson education.
- Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J.H. and Jeong, J.W., 2019. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis?. *International journal of molecular sciences*, 20(15), p.3822.
- Marquardt, R.M., Tran, D.N., Lessey, B.A., Rahman, M.S. and Jeong, J.W., 2023. Epigenetic dysregulation in endometriosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Endocrine reviews*, 44(6), pp.1074-1095.
- Matalliotakis, I.M., Cakmak, H., Fragouli, Y.G., Goumenou, A.G., Mahutte, N.G. and Arici, A., 2008. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of gynecology and obstetrics*, 277, pp.389-393.

## Références Bibliographique

---

- McCANN, S.E., FREUDENHEIM, J.L., DARROW, S.L., BATT, R.E. and ZIELEZNY, M.A., 1993. Endometriosis and body fat distribution. *Obstetrics & Gynecology*, 82(4 Part 1), pp.545-549.
- Medina-Perucha, L., Pistillo, A., Raventós, B., Jacques-Aviñó, C., Munrós-Feliu, J., Martínez-Bueno, C., Valls-Llobet, C., Carmona, F., López-Jiménez, T., Pujolar-Díaz, G. and Flo Arcas, E., 2022. Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018. *Women's Health*, 18, p.17455057221130566.
- Meyer, J.A., Quinn, G.P. and Penfield, C.A., 2023. Apples, oranges, and ectopic pregnancies. *Fertility and Sterility*, 119(5), pp.813-814.
- Missmer, S.A., Hankinson, S.E., Spiegelman, D., Barbieri, R.L., Michels, K.B. and Hunter, D.J., 2004. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertility and sterility*, 82(6), pp.1501-1508.
- Morassutto, C., Monasta, L., Ricci, G., Barbone, F. and Ronfani, L., 2016. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PloS one*, 11(4), p.e0154227.
- Morel, B.W., Tjon-Kon-Fat, R., Kamphuis, E. and van Wely, M., 2012. Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 53, pp.20-29.
- Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E.B., Spiegelman, D. and Missmer, S.A., 2016. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 9(3), pp.257-264.
- Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E.B., Spiegelman, D., Forman, J.P. and Missmer, S.A., 2017. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension. *Hypertension*, 70(1), pp.59-65.
- Nejat, C., Falik, R., McKinney, S. and King, L.P., 2011. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nature Reviews Urology*, 14(6), pp.359-372.

## Références Bibliographique

---

- Nnoaham, K.E., Webster, P., Kumbang, J., Kennedy, S.H. and Zondervan, K.T., 2012. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertility and sterility*, 98(3), pp.702-712.
- Ogawa K, Khan KN, Kuroboshi H, Koshiba A, Shimura K, Tajiri T, Fumino S, Fujita H, Okubo T, Fujiwara Y, Horiguchi G, Teramukai S, Fujishita A, Itoh K, Guo SW, Kitawaki J, Mori T.
- Ohlsson Teague, E.M.C., Print, C.G. and Hull, M.L., 2010. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Human reproduction update*, 16(2), pp.142-165.
- Praetorius, T.H., Leonova, A., Lac, V., Senz, J., Tessier-Cloutier, B., Nazeran, T.M., Köbel, M., Grube, M., Kraemer, B., Yong, P.J. and Kommoss, S., 2022. Molecular analysis suggests oligoclonality and metastasis of endometriosis lesions across anatomically defined subtypes. *Fertility and Sterility*, 118(3), pp.524-534.
- Raghubeer, S. and Matsha, T.E., 2021. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*, 13(12), p.4562.
- Raghubeer, S. and Matsha, T.E., 2021. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*, 13(12), p.4562.
- Rahmioglu, N., Montgomery, G.W. and Zondervan, K.T., 2015. Genetics of endometriosis. *Women's health*, 11(5), pp.577-586.
- Rahmioglu, N., Mortlock, S., Ghiasi, M., Møller, P.L., Stefansdottir, L., Galarneau, G., Turman, C., Danning, R., Law, M.H., Sapkota, Y. and Christofidou, P., 2023. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nature genetics*, 55(3), pp.423-436.
- Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2020 Oct–Dec;20(4):1057–1067. DOI: 10.1590/1806-93042020000400008
- Robien, K. and Ulrich, C.M., 2003. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *American journal of epidemiology*, 157(7), pp.571-582.

## Références Bibliographique

---

- Rolla, E., 2019. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*, 8, pp.F1000-Faculty.
- Saffroy, R., Lemoine, A. and Debuire, B., 2005. MTHFR (5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 9, pp.310-312.
- Saha, R., Pettersson, H.J., Svedberg, P., Olovsson, M., Bergqvist, A., Marions, L., Tornvall, P. and Kuja-Halkola, R., 2015. Heritability of endometriosis. *Fertility and sterility*, 104(4), pp.947-952.
- Saunders, P.T. and Horne, A.W., 2021. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), pp.2807-2824.
- Schulke, L., Berbic, M., Manconi, F., Tokushige, N., Markham, R. and Fraser, I.S., 2009. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Human reproduction*, 24(7), pp.1695-1703.
- Shafrir, A.L., Farland, L.V., Shah, D.K., Harris, H.R., Kvaskoff, M., Zondervan, K. and Missmer, S.A., 2018. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, pp.1-15.
- Shah, D.K., Correia, K.F., Vitonis, A.F. and Missmer, S.A., 2013. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Human Reproduction*, 28(7), pp.1783-1792.
- Signorile, P.G., Viceconte, R. and Baldi, A., 2022. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Frontiers in medicine*, 9, p.879015.
- Signorile, P.G., Viceconte, R. and Baldi, A., 2022. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Frontiers in medicine*, 9, p.879015.
- Simpson, J.L. and Bischoff, F.Z., 2002. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 955(1), pp.239-251.
- Slabe, N., Meden-Vrtovec, H., Verdenik, I., Kosir-Pogacnik, R. and Ihan, A., 2013. Cytotoxic T-cells in peripheral blood in women with endometriosis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 73(10), pp.1042-1048.

## Références Bibliographique

---

- Somigliana, E., Vigano, P., Benaglia, L., Crovetto, F., Vercellini, P. and Fedele, L., 2012. Endometriosis in a rural remote setting: a cross-sectional study. *Gynecological Endocrinology*, 28(12), pp.979-982.
- Sosiawan, A., Kurniati, M., Nuraini, I., A'yun, Q., Danudiningrat, R.M.C.P., Mulyawan, I., Iskandar, R.P.D. and Hassan, R., 2022. Identification of Single Nucleotide Polymorphism Gen MTHFR C677T in Non-Syndromic Cleft Lip and/or Palate. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(4), pp.1620-1624.
- Suda, K., Nakaoka, H., Yoshihara, K., Ishiguro, T., Tamura, R., Mori, Y., Yamawaki, K., Adachi, S., Takahashi, T., Kase, H. and Tanaka, K., 2018. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell reports*, 24(7), pp.1777-1789.
- Szmelskyj, I., Aquilina, L. and Szmelskyj, A.O., 2015. Chapter 2—Anatomy and physiology of the reproductive system: Prerequisites for conception. *Acupuncture for ivf and assisted reproduction*. Churchill Livingstone, pp.23-58.
- They-They, T.P., Hamzi, K., Mazabraud, A. and Nadifi, S., 2009. Frequency of C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene among Berber and Arabic Moroccan populations. *Antropo*, 20, pp.11-17.
- Tuttles, F., Keckstein, J., Ulrich, U., Possover, M., Schweppe, K.W., Wustlich, M., Buchweitz, O., Greb, R., Kandolf, O., Mangold, R. and Masetti, W., 2005. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 127(05), pp.275-281.
- Upson, K., Sathyanarayana, S., Scholes, D. and Holt, V.L., 2015. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertility and sterility*, 104(4), pp.964-971.
- Urano, W., Taniguchi, A., Yamanaka, H., Tanaka, E., Nakajima, H., Matsuda, Y., Akama, H., Kitamura, Y. and Kamatani, N., 2002. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics and Genomics*, 12(3), pp.183-190.

## Références Bibliographique

---

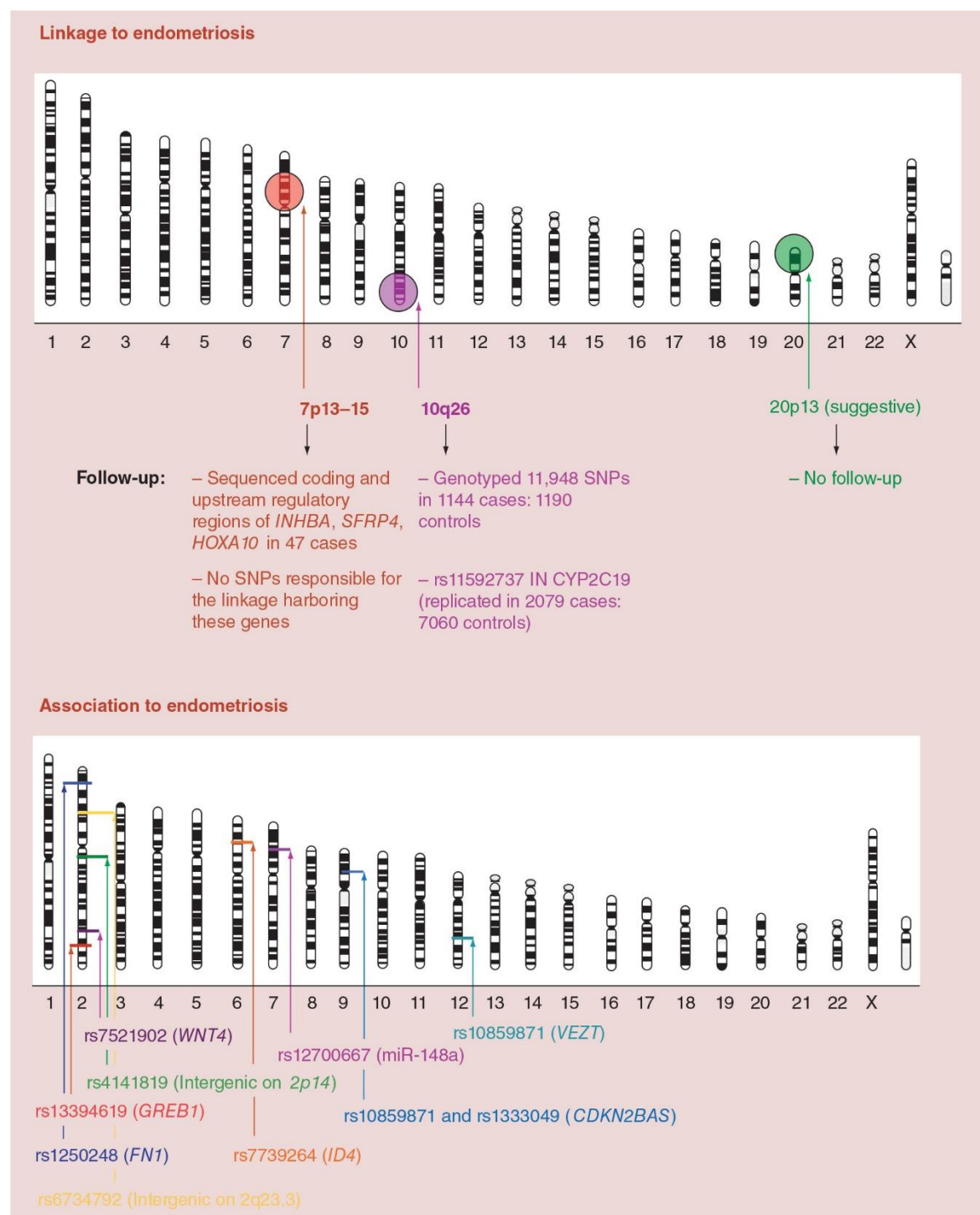
- Vallvé-Juanico, J., Houshdaran, S. and Giudice, L.C., 2019. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human reproduction update*, 25(5), pp.565-592.
- Vitonis, A.F., Hankinson, S.E., Hornstein, M.D. and Missmer, S.A., 2010. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiology*, 21(1), pp.16-23.
- Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I.M., 2020. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), pp.71-95.
- Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I.M., 2020. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), pp.71-95.
- Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., Sibani, S. and Rozen, R., 2003. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular genetics and metabolism*, 64(3), pp.169-172.
- Wu, M.H., Chuang, P.C., Lin, Y.J. and Tsai, S.J., 2013. Suppression of annexin A2 by prostaglandin E2 impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 28(4), pp.1045-1053.
- Yovich, J.L., Rowlands, P.K., Lingham, S., Sillender, M. and Srinivasan, S., 2020. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reproductive biomedicine online*, 40(1), pp.7-11.
- Zondervan, K.T., Becker, C.M. and Missmer, S.A., 2020. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp.1244-1256.





# **Annexes**

**ANNEXE I :** (Figure) Régions de liaison génétique et signaux d'association identifiés par des études de liaison pangénomique et d'association pangénomique dans l'endométriose (Rahmioglu *et al.*, 2015)



## ANNEXE

---

**ANNEXE II:** Tableau : D'autres gènes candidats. (Simpson & Bischoff, 2002)

Gène	Fonction principale	Variation étudiée	Résultat chez les femmes atteintes	Interprétation
<b>GALT</b>	Métabolisme du galactose	Polymorphisme N314D	Fréquences légèrement plus élevées, mais <b>résultats contradictoires</b>	Pas de lien confirmé
<b>Aromatase</b>	Produit localement des œstrogènes dans le tissu	Surexpression	Très active dans l'endométriome, stimulée par PGE2	Crée un <b>cercle vicieux hormonal</b>
<b>17β-HSD II</b>	Inactive l'estradiol (E2 → estrone, forme moins active)	Déficit d'expression	Moins exprimée → accumulation d'estradiol	Favorise l' <b>excès d'œstrogènes</b>
<b>Récepteur ER (estrogène)</b>	Réagit aux œstrogènes	Polymorphisme détecté par PvuII	72 % des cas vs. 49 % des témoins	Variante <b>plus fréquente chez les malades</b>
<b>GSTm1</b>	Élimine les toxines (enzyme de détoxification)	Allèle nul (délétion)	86 % chez les cas vs. 46 % chez les témoins	<b>Déficit de détoxification</b>
<b>NAT2</b>	Métabolisme de substances chimiques (acétylation)	Allèle à acétylation lente	Fréquence augmentée chez les patientes	<b>Sensibilité chimique potentielle</b>

**ANNEXE III : Fiche de renseignements**

N°.....

**Nom :** ..... **Prénom :** ..... **Age :** .....ans

**Poids :** .....Kg

**Taille :** ..... **IMC=**.....

**Groupe sanguin :** A ☐ B ☐ AB ☐ O ☐

**Origine :** ..... Rurale : ☐ Urbain : ☐

**N° Tél :** .....

**Adresse**.....

**Tabac :** ☐ Oui .....cigarettes./ jour ☐ Non

**Milieu tabagique** ☐ Oui ☐ Non

**Issue d'un mariage consanguin** ☐ Oui ☐ Non

**Facteurs de risque :**

**1. Expositions in utero et périnatales**

Faible poids de naissance (<2,5 kg)

Prématurité

Saignements néonataux

**2. Expositions durant l'enfance et l'adolescence**

☐ Age de la puberté : <11 ans, 11-13 ans, >13 ans

☐ Indice de masse corporelle (IMC) ou une corpulence faible

**3. Expositions à l'âge adulte**

☐ IMC faible

☐ Cycles menstruels courts

☐ Parité (nombre de grossesses abouties)

➤ **Âge aux 1<sup>ers</sup> symptômes** ..... ans

➤ **Motif de consultation :**

☐ Asymptomatique .....

☐ Symptomatique (douleur)

Type de douleurs : - Dysménorrhées ☐

- Dyspareunies ☐

- Dysuries ☐
- Dyschézies ☐
- Douleurs abdo. ☐

➤ **Classification de l'endométriose :**

- ☐ Les lésions superficielles, péritonéales
- ☐ Les lésions kystiques des ovaires (endométriomes ovariens)
- ☐ Les lésions profondes, sous-péritonéales

➤ **Stade d'endométriose :**

- ☐ Stade I (minime)
- ☐ Stade II (léger)
- ☐ Stade III (modéré)
- ☐ Stade IV (Sévère)

➤ **Localisation des lésions**

## ANNEXE

---

☐Péritoine

☐Cul-de-sac de Douglas

☐Utérus

☐Ligaments utéro-sacrés

(LUS)

☐Vagin

☐Vessie

☐Ovaire(s)

☐Trompe(s)

☐Diaphragme

☐Organes digestifs

☐Reins

☐Uretères

☐Adhérences

# Annexes

➤ **Grossesses antérieures** : Oui ☐ - L'année..... Non ☐

☐ Accouchement prématuré

☐ Accouchement à terme

☐ Interruption volontaire de grossesse

☐ Fausse couche (en précisant si c'était le partenaire actuel).

Autres.....

## Antécédents personnels :

### ➤ ATCD médicaux :

<input type="checkbox"/> avortement spontané (N=.... )	<input type="checkbox"/> Malformations congénitales	<input type="checkbox"/> SAPL	<input type="checkbox"/> Stérilité idiopathique
<input type="checkbox"/> grossesse arrêté (N=.....)	<input type="checkbox"/> Troubles de l'ovulation	<input type="checkbox"/> Infertilité tubaire	
<input type="checkbox"/> Infections du post-partum ou du post-abortion	<input type="checkbox"/> Polypes	<input type="checkbox"/> SPOK	
<input type="checkbox"/> Infections après manipulations endo-utérines	<input type="checkbox"/> Maladies sexuellement transmissibles	<input type="checkbox"/> Maladies inflammatoires pelviennes : salpingites	

### ➤ ATCD chirurgicaux

<input type="checkbox"/> Cœlioscopie	<input type="checkbox"/> Hystéroscopie	<input type="checkbox"/> Plasties tubaires	<input type="checkbox"/> Chirurgie du col: conisation, laser
<input type="checkbox"/> Appendicectomie	<input type="checkbox"/> Kystéctomie ovariennes	<input type="checkbox"/> Autres interventions abdominales	

**Antécédents de PMA:**.....

## Antécédents familiaux :

Infertilité primaire : Oui ☐ ..... Non ☐ .....je ne sais pas ☐

Infertilité secondaire : Oui ☐ ..... Non ☐ .....je ne sais pas ☐

# Annexes

---

Endométriose : Oui ☐ ..... Non ☐ ..... je ne sais pas ☐

Avortements : Oui ☐ ..... Non ☐ ..... je ne sais pas ☐

Polype Oui ☐ ..... Non ☐ ..... je ne sais pas ☐

Autres ATCD : .....

## Bilan biologiques :

☐ FSH ..... LH ..... Prolactine : ..... Œstradiol .....

☐ AMH ..... Progestérone : .....

☐ TSH : ..... T4 : ..... T3 : ..... Hémoglobine (Hb) : ...

## Examens complémentaires :

☐ Echographie pelvienne: .....

☐ Hystéroscopie : .....

☐ Hystérosalpingographie (examen des trompes et de l'utérus): .....

☐ Examen de la glaire cervicale (Test post-coïtal de Hühner) TPC

☐ Frottis vaginal: .....

☐ IRM : .....

**Spermogramme du mari :** .....

## Remarque supplémentaires :

.....

.....



# Annexes

## ANNEXE IV : FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION/ TEMOIN (FEMME)

### CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom : .....

Prénom : .....

Date/lieu de naissance : .....

Lieu d'habitat : Urbain ☐ Rural ☐

Etat civil : célibataire ☐ mariée ☐ divorcée ☐ veuve ☐

Enfants : OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) : .....

Niveau d'étude : analphabète ☐ primaire ☐ moyen ☐ secondaire ☐ supérieur ☐

Profession : active ☐ retraitée ☐ femme au foyer ☐ étudiante ☐

### CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : ..... Kg

Taille actuelle : ..... Cm

### MODE DE VIE

#### Consommation du tabac :

Fumeuse : OUI ☐ NON ☐ Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ans

Ancienne fumeuse : OUI ☐ NON ☐ Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ..... fois/j, depuis.....ans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ..... fois/j, durée.....ans

#### Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans

Au passé : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

Consommation de caféine : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI ☐ NON ☐

Si OUI, préciser : pesticides ☐ herbicides ☐ métaux lourds ☐ produits chimiques ☐

Préciser la durée de l'exposition : ..... ans

# Annexes

---

## RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES

Age de la ménarche : .....ans

Cycle menstruel : régulier ☐ irrégulier ☐

Nb de grossesses normales : ☐ Nb de grossesses arrêtées : ☐ Pas de grossesses : ☐

Nb de fausses couches spontanées : ☐ Prise de contraception ☐ durée ☐

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI ☐ NON ☐

Si Oui, préciser : .....

.....

## ANNEXE V

**Cabinet Spécialiste en Gynécologie Obstétrique  
Laboratoire de Génétique et de Biologie Moléculaire  
Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire**

### Formulaire de consentement pour étude génétique

**Je soussigné(e) : Nom .....**      **Prénom .....**

Certifie avoir été pleinement informé(e) par le : **Dr DAOUI Hawa**

1. Des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant
  2. Du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus
  3. Que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre de l'infertilité
  4. Que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé
  5. Que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que toute information confidentielle me concernant
- **Donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études**
  - **Accepte que le prélèvement puisse être utilisé pour ces examens.**

Fait à : Constantine

Le : .....

Signature du patient  
prescripteur

Nom et signature du médecin

## **ANNEXE VI : Technique d'extraction de l'ADN**

### **Préparation des leucocytes**

- Dans un type Falcon de 50 ml ; mettre le sang total et compléter à 30 ml avec du (TE) tris EDTA20 : 5. Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 10 min à 3900g (3800 rpm) (tours par minute)
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
- Ajouter quelques ml de TE20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pipette stérile.
- Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 au culot et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : obtention du culot leucocytaire.

### **- Extraction de l'ADN**

- Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml.
- Ajouter 3ml de tampon de lyse en dilacérant le culot avec passette stérile.
- Ajouter 200 µl de SDS à 10 %.
- Ajouter 100µl de protéinase K à 10 mg/ml
- Agiter le tube sur une roue à 37 °C pendant une nuit.

Tris : 2.422 g/l

EDTA : 1.86 g/l



# Résumé

## Résumé

L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Elle survient durant la période reproductive de la femme et reste difficile à diagnostiquer et à traiter. Sa prévalence est estimée entre 6 % et 10 %.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques démographiques, anatomo-cliniques, phénotypiques et d'examiner d'éventuelles associations entre le variant C677T du gène *MTHFR* et l'endométriose.

Notre étude repose sur un échantillon composé de 31 femmes atteintes d'endométriose et de 51 témoins sains. Un prélèvement sanguin a été effectué afin d'extraire l'ADN à partir des leucocytes, en vue d'analyser le variant C677T du gène *MTHFR* par la technique PCR-RFLP, qui n'a malheureusement pas abouti.

Notre étude épidémiologique a révélé que la majorité des patientes présentent une endométriose de stade II ou III, avec des lésions majoritairement kystiques localisées au niveau des ovaires. Elle montre également que l'endométriose n'entraîne pas systématiquement l'infertilité, mais peut en être une cause potentielle. Par ailleurs, nous avons observé que les taux d'AMH étaient majoritairement normaux chez les patientes, ce qui suggère que l'endométriose n'altère pas nécessairement la réserve ovarienne évaluée par l'AMH sérique.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact du variant *MTHFR* sur les concentrations plasmatiques, en lien avec l'endométriose. Des études moléculaires à plus grande échelle permettront de mieux comprendre le rôle des différents génotypes et de clarifier leur implication dans la physiopathologie de cette maladie.

Mot clés : *MTHFR*, Endométriose, Variant C677T, PCR-RFLP.

## Summary

Endometriosis is an estrogen-dependent condition characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. It typically occurs during a woman's reproductive years and remains challenging to diagnose and treat. Its prevalence is estimated to be between 6% and 10%.

The aim of our study was to detail the demographic, anatomical, clinical, and phenotypic characteristics of endometriosis, as well as to explore potential associations between the C677T variant of the MTHFR gene and endometriosis.

Our study involved a sample of 31 women with endometriosis and 51 healthy controls. A blood sample was collected to extract DNA from the leukocytes for analysis of the C677T MTHFR variant using the PCR-RFLP technique. Unfortunately, this analysis did not yield conclusive results.

Our epidemiological study revealed that the majority of the patients had stage II or III endometriosis, with predominantly cystic lesions localized in the ovaries. It also showed that endometriosis does not always result in infertility, though it can be a potential cause. Furthermore, we observed that the levels of Anti-Müllerian Hormone (AMH) were mostly normal in patients, suggesting that endometriosis does not necessarily impair ovarian reserve as assessed by serum AMH levels.

Further research is needed to assess the impact of the MTHFR variant on plasma concentrations in relation to endometriosis. Larger molecular studies are required to better understand the role of different genotypes and clarify their involvement in the pathophysiology of this disease.

**Key words :** MTHFR, Endometriosis, C677T Variant, PCR-RFLP

## ملخص

الانتباذ البطاني الرحمي هو حالة تعتمد على هرمون الإستروجين، تتمثل في وجود نسيج مشابه للبطانة الرحمية خارج الرحم. عادة ما تحدث هذه الحالة خلال سنوات الإنجاب، وتظل تشخيصها وعلاجها أمرًا صعبًا. تقدر نسبة انتشارها بين 6% و10%.

كان الهدف من دراستنا هو تحديد الخصائص الديموغرافية، والأناتوميا السريرية، والظواهر الفينوتيبية، بالإضافة إلى فحص العلاقة المحتملة بين المتغير C677T لجين MTHFR والانتباذ البطاني الرحمي.

تستند دراستنا إلى عينة تتكون من 31 امرأة مصابة بالانتباذ البطاني الرحمي و51 شاهدة صحية. تم أخذ عينة دم لاستخراج الحمض النووي من كريات الدم البيضاء بهدف تحليل المتغير C677T لجين MTHFR باستخدام تقنية PCR-RFLP ، ولكن للأسف لم تثمر هذه التحليل.

كشفت دراستنا الوبائية أن الغالبية العظمى من المريضات يعانين من الانتباذ البطاني الرحمي من المرحلة الثانية أو الثالثة، مع وجود آفات كيسية غالبًا ما تكون موجودة في المبايض. كما أظهرت الدراسة أن الانتباذ البطاني الرحمي لا يؤدي بالضرورة إلى العقم، ولكن يمكن أن يكون سببًا محتملاً له. بالإضافة إلى ذلك، لاحظنا أن مستويات هرمون AMH كانت طبيعية إلى حد كبير لدى المريضات، مما يشير إلى أن الانتباذ البطاني الرحمي لا يؤثر بالضرورة على احتياطي المبيض كما هو مقيم بواسطة مستويات AMH في الدم.

هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث لتقييم تأثير المتغير MTHFR على التركيزات البلازمية في علاقة مع الانتباذ البطاني الرحمي. ستسمح الدراسات الجزيئية على نطاق واسع بفهم أفضل لدور الأنماط الجينية المختلفة وتوضيح دورها في الفيزيولوجيا المرضية لهذه الحالة.

الكلمات المفتاحية: PCR-RFLP ، تقنية C677T ، الانتباذ البطاني الرحمي، الطفرة MTHFR



<b>Année universitaire : 2024-2025</b>	<b>Présenté par : SADALLAH Ramla GHEGAL Yousra</b>
<b>Étude de l'implication du variant C677T du gène <i>MTHFR</i> dans la pathogenèse de l'endométriose</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire</b>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Elle survient durant la période reproductive de la femme et reste difficile à diagnostiquer et à traiter. Sa prévalence est estimée entre 6 % et 10 %.</p> <p>L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques démographiques, anatomo-cliniques, phénotypiques et d'examiner d'éventuelles associations entre le variant C677T du gène <i>MTHFR</i> et l'endométriose.</p> <p>Notre étude repose sur un échantillon composé de 31 femmes atteintes d'endométriose et de 51 témoins sains. Un prélèvement sanguin a été effectué afin d'extraire l'ADN à partir des leucocytes, en vue d'analyser le variant C677T du gène <i>MTHFR</i> par la technique PCR-RFLP, qui n'a malheureusement pas abouti.</p> <p>Notre étude épidémiologique a révélé que la majorité des patientes présentent une endométriose de stade II ou III, avec des lésions majoritairement kystiques localisées au niveau des ovaires. Elle montre également que l'endométriose n'entraîne pas systématiquement l'infertilité, mais peut en être une cause potentielle. Par ailleurs, nous avons observé que les taux d'AMH étaient majoritairement normaux chez les patientes, ce qui suggère que l'endométriose n'altère pas nécessairement la réserve ovarienne évaluée par l'AMH sérique.</p> <p>Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact du variant <i>MTHFR</i> sur les concentrations plasmatiques, en lien avec l'endométriose. Des études moléculaires à plus grande échelle permettront de mieux comprendre le rôle des différents génotypes et de clarifier leur implication dans la physiopathologie de cette maladie.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> : <i>MTHFR</i> , Endométriose, Variant C677T, PCR-RFLP.	
<b>Laboratoires de recherche :</b> laboratoire de la biologie moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<p><b>Jury d'évaluation :</b></p> <p><b>Président :</b> SEDRATI Khadidja (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p><b>Encadrant :</b> DAOUI Zineb (MCA - U Batna 2).</p> <p><b>Examineur(s):</b> SEMMAME Ouarda (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	