



L'endométriose associée à des anomalies de microbiote : une revue de la littérature

Camille Caffier

► To cite this version:

Camille Caffier. L'endométriose associée à des anomalies de microbiote : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04543529

HAL Id: dumas-04543529

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04543529>

Submitted on 12 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ecole de Sages-Femmes de Nice

UNIVERSITE COTE D'AZUR
Faculté de Médecine
ECOLE DE SAGES-FEMMES du CHU de NICE

L'endométriose associée à des anomalies de microbiote : une revue de la littérature

Camille CAFFIER

Née le 15 Mars 1997

A Metz, Moselle

Mémoire présenté et soutenu le 07 Avril 2023

Directeur de mémoire : Pr Stéphane SCHNEIDER

DIPLOME D'ETAT de SAGE-FEMME

2023

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration et à la rédaction de ce mémoire.

Je remercie tout d'abord mon directeur de mémoire, Professeur SCHNEIDER, gastro-entérologue et nutritionniste au CHU de Nice, pour le temps qu'il a consacré à m'aider à réaliser ce mémoire et à partager son expérience.

Je remercie également ma guidante madame BLAYAC, enseignante sage-femme, pour sa disponibilité ainsi que toute l'équipe pédagogique de l'Ecole de Sages-Femmes de Nice qui a permis la réussite de mes études.

J'adresse ma reconnaissance aux professionnels qui ont porté de l'intérêt pour mon travail et dont les discussions ont enrichi ma réflexion.

Un grand merci à ma future consœur Lara pour son soutien inestimable et ses encouragements.

Enfin je tiens à exprimer ma gratitude envers mes parents, ma sœur Emma et ma grand-mère Elizabeth et à Francesca pour leur aide morale, matérielle et financière et qui m'ont permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Liste des Tableaux et Figures	6
Liste des Tableaux	6
Listes de Figures	6
Liste des abréviations	7
1. Introduction.....	8
1.1 L'endométriose	8
1.1.1. Les formes cliniques	8
1.1.2. La classification histologique	8
1.1.3. La physiopathologie de l'endométriose	9
1.1.4. Endométriose et inflammation	11
1.2. Les microbiotes	11
1.2.1. Généralités	11
1.2.2. Etude du microbiote	12
1.2.3. Le microbiote de la filière intestinale	14
1.2.4. Le microbiote de la filière génitale.....	17
1.3. Anomalies du microbiote	18
1.3.1. Dysbioses.....	18
1.3.2. Translocation bactérienne digestive et inflammation.....	18
2. Matériel et Méthode	20
2.1 Type d'étude	20

2.2 Définition des critères d'éligibilité	20
2.3. Stratégie de recherche.....	20
2.4. Evaluation des biais de confusion	21
2.5. Synthèse des données.....	22
3. Résultats.....	23
3.1 Critères de jugement	23
3.2 Synthèse des principaux résultats	23
3.2.1. Les anomalies de microbiote associées à l'endométriose	23
3.2.2. Les conséquences cliniques des anomalies de microbiote	26
3.2.3. Les biomarqueurs potentiels.....	27
3.2.4. Les mécanismes cellulaires et moléculaires en jeu	28
3.2.5. Les perspectives thérapeutiques.....	30
3.2.6. Comparaison des modèles d'endométriose.....	32
4. Discussion.....	34
4.1 Analyse des principaux résultats	34
4.1.1. Les anomalies de microbiote	34
4.1.2. Les biomarqueurs du microbiote en cas d'endométriose.....	34
4.1.3. Les mécanismes associés	34
4.1.4. Les potentiels nouveaux traitements	35
4.2 Forces et limites de l'étude	35
4.2.1. Forces.....	35
4.2.2. Limites	35
4.2.3. Sources de biais.....	35
4.3 Perspectives et questions soulevées.....	37

4.3.1. Importance fonctionnelle des autres microorganismes du microbiote ...	37
4.3.2. Applicabilité des résultats à la pratique courante	38
4.3.3. Perspectives d'étude	39
5. Conclusion	40
Bibliographie	I
Annexe I.....	V
Annexe II	VI
Annexe III	VIII

Liste des Tableaux et Figures

Liste des Tableaux

Tableau 1 : correspondances des principaux phyla à partir de OREL A. et al. 2021

Tableau 2 : Critères d'éligibilité

Liste de Figures

Figure 1 : Schéma de la théorie de Sampson de KUAN K. K. W. et al. 2021

Figure 2 : Structure de la séquence de l'ARNr 16S avec ses régions conservées et variables (V1-V9), à partir de FUKUDA K. et al. 2016

Figure 3 : Variations longitudinales (A), transversales (B) et chronologiques (C) (SEKIROV I. et al. 2010)

Figure 4 : Flow diagram

Figure 5 : Composition et abondances relatives des bactéries du microbiote utéro-vaginal (à partir de CHEN C. et al. 2017)

Figure 6 : Corrélation des abondances bactériennes relatives avec les marqueurs sériques hormonaux et inflammatoires (à partir de SHAN et al. 2021)

Figure 7 : Abondance des taxons bactériens retrouvés dans le microbiote vaginal en fonction de la région hypervariable séquencée (d'après SIRICHOAT A. et al. 2020)

Liste des abréviations

r-ASRM : revised-American Society for Reproductive Medicine

CINP : Code International de Nomenclature des Procaryotes

NGS : Next Generation Sequencing

OTU : Operational Taxonomic Unit

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

CST : Community State Types

ALA : Alpha Linolenic Acid

EM : Endométriose

MB : Microbiote

1. Introduction

1.1 *L'endométriose*

L'endométriose est une pathologie définie par la présence de tissu endométrial en position ectopique. Cette définition est histologique, c'est-à-dire que la présence de lésions d'endométriose peut rester asymptomatique. Les symptômes sont nombreux mais non spécifiques. Le plus souvent on retrouve des douleurs pelviennes chroniques et très aiguës au moment des règles, des dyspareunies voire de l'infertilité.

L'épidémiologie de cette pathologie reste difficile à étudier dans la population générale, mais on estime que 40 % des femmes sont atteintes de douleurs pelviennes chroniques et que 10 % souffrent d'endométriose (1).

1.1.1. Les formes cliniques

Trois formes cliniques sont décrites : il y a d'abord l'endométriose péritonéale superficielle dans laquelle les implants endométriaux se situent à la surface du péritoine ; l'endométriome, un kyste ovarien endométriosique ; et l'endométriose péritonéale profonde dont les lésions touchent la musculature des organes abdomino-pelviens.

Au-delà des formes pelviennes les plus fréquentes, il existe des formes intra-parenchymateuses touchant le foie, le cerveau et le poumon. (2)

1.1.2. La classification histologique

Les classifications histologiques permettent de qualifier la profondeur et la sévérité de l'endométriose. La plus connue est la classification révisée de l'American Society for Reproductive Medicine (r-ASRM). Il existe 4 stades selon la profondeur des lésions et des organes atteints. (3)

- Stade I : minimal
- Stade II : bénin
- Stade III : modéré
- Stade IV : sévère

1.1.3. La physiopathologie de l'endométriose

Théorie de Sampson (1927)

L'endométriose est une pathologie décrite depuis 1860, mais sa physiopathologie reste encore mal connue. La principale théorie physiopathologique est celle du reflux menstruel, appelée aussi théorie du reflux rétrograde. Le flux menstruel, présentant des cellules endométriales viables, est régurgité dans la cavité péritonéale via les oviductes. Ce reflux est habituellement physiologique et les cellules endométriales sont éliminées par le système immunitaire. En cas d'endométriose, ces cellules s'implantent, pouvant aller jusqu'à envahir les structures pelviennes avoisinantes, grâce à des mécanismes de néoangiogénèse (4).

Différentes observations vont dans ce sens : les lésions se concentrent autour du cul-de-sac de Douglas par effet de gravité. En effet, il s'agit du point le plus déclive du pelvis. Ensuite les lésions sont réparties dans le pelvis de manière asymétrique avec une prédominance à gauche (ovaire gauche, sigmoïde, uretère gauche, ligament utéro-sacré gauche) ce qui correspond aux asymétries anatomiques du pelvis. Le colon sigmoïde se trouvant à gauche limiterait la diffusion du fluide menstruel dans la cavité pelvienne (5).

Autre argument, les facteurs augmentant le reflux sont des facteurs de risque d'endométriose, comme des ménarches précoces, une ménopause tardive, des règles abondantes, une baisse de l'allaitement, une diminution du nombre de grossesses. En effet, tous ces facteurs impliquent une augmentation du nombre de menstruations au cours de la vie d'une femme (2).

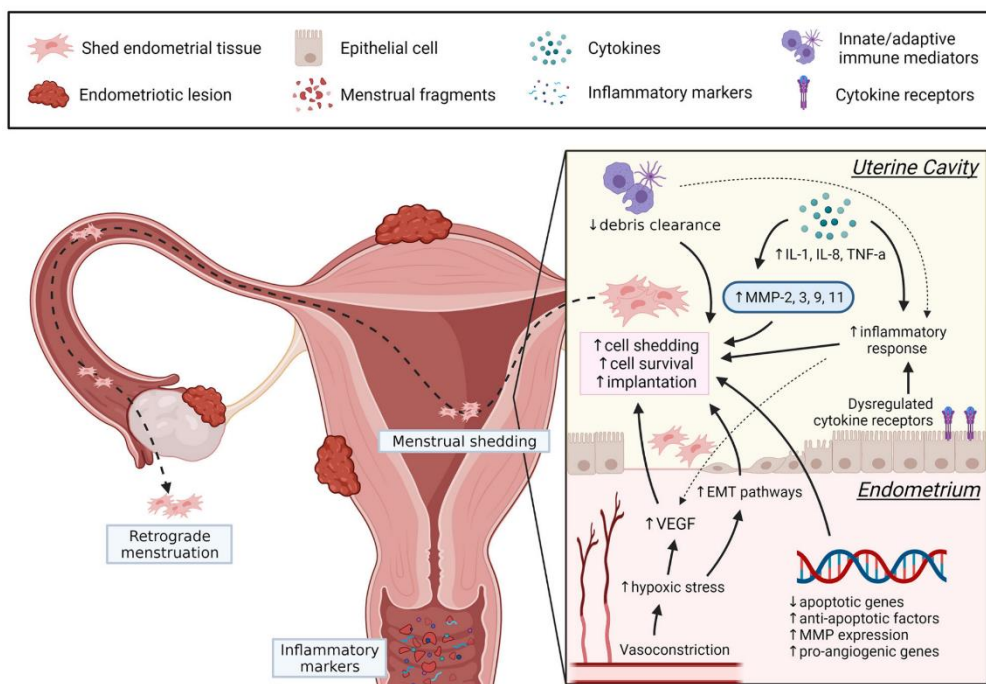


Figure 1 : Schéma de la théorie de Sampson de KUAN K. K. W. et al. 2021

La théorie du reflux ne suffit pas à expliquer à elle seule les mécanismes de l'endométriose, d'autres théories viennent la compléter.

Autres théories

Ces autres théories sont basées sur des mécanismes hormonaux et inflammatoires agissant sur l'épithélium de la cavité péritonéale (la métaplasie cœlomique de Meyer) ou sur des cellules indifférenciées du péritoine (l'induction de Levander et Normann). D'autres encore expliquent que cette pathologie peut se rapprocher du cancer : les cellules endométriales pourraient "métastaser" par les voies sanguine et lymphatique (la métastase de Halban et Sampson), ce qui explique les lésions éloignées de l'utérus.

Les cellules embryonnaires sont aussi impliquées dans la physiopathologie de l'endométriose. Des cellules mülleriennes résiduelles ou des cellules souches endométriales quiescentes peuvent se développer et s'implanter de manière ectopique (les restes embryonnaires de Recklinghausen) (4).

1.1.4. Endométriose et inflammation

Ces dérèglements de la réponse immunitaire s'expliquent par les caractéristiques cellulaires et moléculaires de l'endomètre à savoir une synthèse anormale de stéroïdes et une surexpression des récepteurs hormonaux, un potentiel d'invasion et de néo-angiogenèse et une forte réponse inflammatoire via la synthèse Il-6, de TNF et de cytokines (2 ; 6). Et ces facteurs de l'inflammation participent aux dérégulations des systèmes immunitaire et hormonal ainsi que l'expression des gènes (6). Les anomalies immunitaires se manifestent aussi par l'augmentation du stress oxydatif, de la synthèse d'auto-anticorps et de facteurs de croissance. Concernant les cellules immunitaires, on retrouve dans le péritoine une activation des macrophages, des lymphocytes B et des anticorps. Au contraire on observe une diminution du nombre de lymphocytes T et des lymphocytes NK. (7)

Toutes ces caractéristiques entraînent une immunosuppression locale favorisant l'implantation de matériel endométrial ectopique. (7)

1.2. Les microbiotes

1.2.1. Généralités

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, archées et parasites) vivant en symbiose mutualiste avec leur hôte. Il s'agit d'une interaction durable, à bénéfices réciproques entre des organismes d'espèces différentes. Par exemple concernant le microbiote intestinal : l'Homme, l'hôte, apporte une protection et des nutriments et en échange, les micro-organismes qu'il abrite lui apportent entre-autre des nutriments et une stimulation du système immunitaire. Il s'agit donc d'une interaction bidirectionnelle.

Ces micro-organismes vivent dans un environnement spécifique, une forme de « matrice » qu'ils synthétisent, l'ensemble des deux formes ce que l'on appelle un biofilm. Il faut savoir qu'en fait la majorité des bactéries vit sous cette forme d'assemblée multicellulaire permettant cohésion, protection et interaction avec le milieu extérieur. Les microbiotes sont des communautés similaires aux biofilms mais dont la composition est fluctuante et dont les rôles sont multiples affectant la physiologie et la pathologie des organismes hôtes. (8)

Chez l'Homme il existe différents microbiotes localisés au niveau des intestins principalement mais aussi de la peau et des muqueuses.

1.2.2. Etude du microbiote

Classification des bactéries

Étant donné que la plupart des bactéries ne sont pas cultivables, la taxonomie ou classification bactérienne est basée sur la phylogénétique, c'est-à-dire sur leurs caractéristiques moléculaires et leurs relations évolutives. Cette méthode est apparue avec le développement du séquençage haut débit des acides nucléiques.

La classification phylogénétique a permis de confirmer que les bactéries forment un groupe monophylétique c'est-à-dire un groupe composé d'un ancêtre commun et de tous ses descendants. Ensuite toutes ces bactéries sont classées en différents phyla ou embranchements (9).

Il est important de noter que cette classification a été mise à jour en 2021 par le Comité International de Systématique des Procaryotes. Il a modifié son Code International de Nomenclature des Procaryotes (CINP). Désormais le phylum est nommé selon un genre type auquel on ajoute le suffixe -ota (10).

Tableau 1 : correspondances des principaux phyla à partir de OREL A. et al. 2021

CINP 2008	CINP 2021
actinobacteria	actinomycetota
bacteroidetes	bacteroidota
firmicutes	bacillota
proteobacteria	pseudomonadota

Méthodes d'étude des microbiotes

Le microbiote est étudié via son génome qu'on appelle microbiome. La principale méthode utilisée est basée sur la métagénomique, l'étude de l'ensemble des génomes d'un

échantillon, et plus précisément le séquençage ciblé de l'ARNr 16S. C'est une méthode de séquençage à haut débit, appelée NGS (Next Generation Sequencing), qui vise à amplifier puis séquencer le gène de l'ARNr 16S, l'ARN ribosomal spécifique des bactéries, afin de déterminer la composition du microbiote.

Ce gène présente des séquences conservées et de séquences variables dont l'étude permet d'établir la phylogénie en étudiant précisément certaines régions dites hypervariables. Ces régions hypervariables sont 9, notées de V1 à V9. Les résultats de ces séquençages permettent de regrouper les bactéries selon leur similarité génétique. Ces regroupements ne sont pas des espèces à proprement parler. En effet, la méthode de séquençage apporte uniquement des informations génétiques que l'on compare entre elles, ce qui est insuffisant pour déterminer une espèce qui nécessite une comparaison avec des séquences de référence. Ainsi, ces regroupements définissent des unités opérationnelles taxonomiques (OTU en anglais).

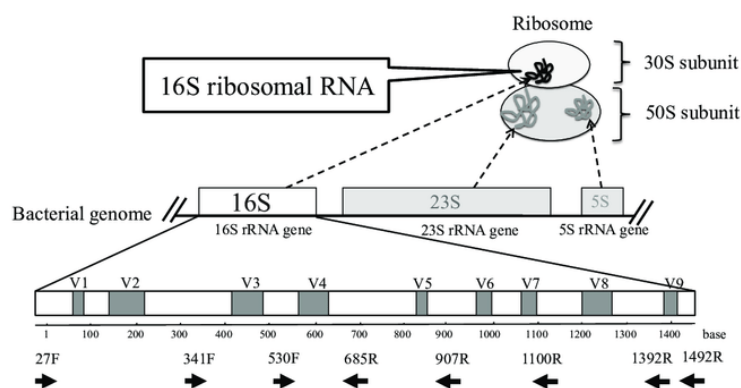


Figure 2 : Structure de la séquence de l'ARNr 16S avec ses régions conservées et variables (V1-V9), à partir de FUKUDA K. et al. 2016

Le procédé de la métagénomique a été décliné aux autres types de macromolécules telles que les ARN (transcriptomique), les protéines (protéomique) et les métabolites (métabolomique). (11)

Description de la diversité bactérienne

On distingue la diversité au sein de l'OTU, la diversité α , de la diversité entre les communautés, la diversité β .

La diversité α désigne l'abondance relative des OTU. Elle est décrite par l'indice de diversité de Simpson qui mesure la probabilité que deux individus tirés au sort dans la communauté appartiennent à la même espèce. Cela revient à décrire la proportion des différents OTU dans le microbiote, plus l'indice de Simpson est faible, plus la diversité est grande. D'autres indices permettent de décrire la diversité α , comme l'indice de diversité de Shannon qui combine des mesures de richesse et d'uniformité.

La diversité β mesure les différences de composition de microbiotes, donc la quantité de chaque OTU présent. Elle est illustrée par l'indice de dissimilarité de Bray-Curtis compris entre 0 (aucune différence de composition) et 1 (échantillons dissemblables) (12).

1.2.3. Le microbiote de la filière intestinale

Le microbiote intestinal est principalement constitué de bactéries. On dénombre entre 15.000 et 36.000 espèces différentes (13).

Un corps humain est constitué de 10^{13} cellules. Et un individu sain abrite 10^{14} bactéries dans son microbiote intestinal. Soit dix fois plus que de cellules humaines.

Composition et rôles du microbiote intestinal

Chez le sujet sain, le microbiote intestinal est principalement dominé par deux phyla bactériens : les Bacteroidota (20-40%) et les Bacillota (60-80%). On retrouve aussi des Pseudomonodota et des Actinomycetota. Ces phyla sont majoritairement représentés par des anaérobies strictes.

Les bactéries, par leur propre métabolisme, participent à celui de leur hôte. Elles sont impliquées dans les métabolismes glucidiques, protéique et lipidique. Elles permettent notamment la digestion de macromolécules : les bactéries du phylum Bacteroidota, nécessairement anaérobies, permettent la digestion de la cellulose. (14) Ces bactéries

glycolytiques comme les Bactéroïdes ou les Bifidobactéries synthétisent le butyrate. Il s'agit d'un acide gras à chaîne courte (AGCC), principal métabolite des colonocytes. Ces AGCC jouent un rôle essentiel au système immunitaire intestinal et permettent le maintien d'un état anti-inflammatoire (15).

En plus de ses fonctions digestives, métaboliques et neurologiques, le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le système immunitaire. En effet, il participe à la fois au développement des systèmes immunitaires intestinal et général et à leur maturation. Notamment, le microbiote permet à l'hôte de développer une immunotolérance et ainsi de différencier les micro-organismes appartenant au microbiote des agents pathogènes. De plus ces micro-organismes symbiotes stimulent l'immunité et donc participent à la protection contre les pathogènes. Le microbiote intestinal a donc des propriétés d'immunomodulation locale (16).

Variations du microbiote intestinal

Variations temporelles : mise en place et évolution au cours de la vie

Le fœtus étant considéré comme stérile, l'ensemble des microbiotes se constituent à la naissance par contact avec les voies génitales de la mère et l'environnement. On retrouve une colonisation précoce par des *E. coli* et des streptocoques permettant le développement un milieu sans oxygène propice à la colonisation par des anaérobies strictes comme les bifidobactéries et les bactéroïdies. La construction du microbiote intestinal est favorisée par l'allaitement maternel qui permet un développement privilégié de bactéries empêchant la prolifération des bactéries pathogènes.

Au moment de la diversification alimentaire, le microbiote se transforme et les bifidobactéries perdent leur prédominance au profit des protéobactéries, des bacillota et des bacteroidota comme *Enterobacter*, les entérocoques, les lactobacilles, les clostridies. (14) A partir de trois ans, l'enfant acquiert un microbiote intestinal adulte (17).

Ensuite le microbiote devient stable mais reste modifiable par différents facteurs endogènes et exogènes qui influencent la diversité du microbiote au cours de la vie. Ainsi le microbiote est un écosystème dynamique dont les variations ont des origines endogènes

(génétiques, épigénétiques, immunité innée) et exogènes (environnement, voyages, stress, alimentation, traitements, activité sexuelle, grossesses, ménopause). (14)

Cependant, ces variations ne sont pas durables dans le temps : il y a ce que l'on appelle un phénomène de résilience (18). En cas de modifications, le microbiote aura tendance à revenir à sa composition initiale. Par exemple, si un patient est sous antibiothérapie, la diversité de son microbiote intestinale va chuter mais reviendra à la normale au bout de deux mois après l'arrêt du traitement. Dans ce cas des altérations à long-terme peuvent persister malgré tout.

Variations spatiales : inégale répartition des bactéries dans le tube digestif

Ces bactéries sont inégalement réparties le long du tractus digestif, notamment du fait des variations physico-chimique de l'environnement intestinal comme celles du pH. Ainsi du fait de l'acidité de l'estomac (pH=2), la diversité microbienne est faible dans le duodénum, la partie proximale de l'intestin grêle. En s'éloignent de l'estomac, le nombre d'espèces dans le microbiote augmente dans le jéjunum pour atteindre une composition similaire à celle du colon dans l'iléon, la partie distale de l'intestin grêle. Le colon est l'organe contenant la communauté bactérienne la plus diverse, on retrouve jusqu'à 1000 espèces différentes dans les selles. D'ailleurs les selles permettent d'éliminer les bactéries (10^{13} par jour) ce qui maintient l'homéostasie de la communauté microbienne dans les intestins et évite l'envahissement et la prolifération des pathogènes. (14)

Il y a une différence significative de composition du microbiote entre l'épithélium et la lumière intestinale. On trouve une diversité plus faible de bactéries à la surface de l'épithélium, les cryptes épithéliales et le mucus intestinal que dans la lumière (16).

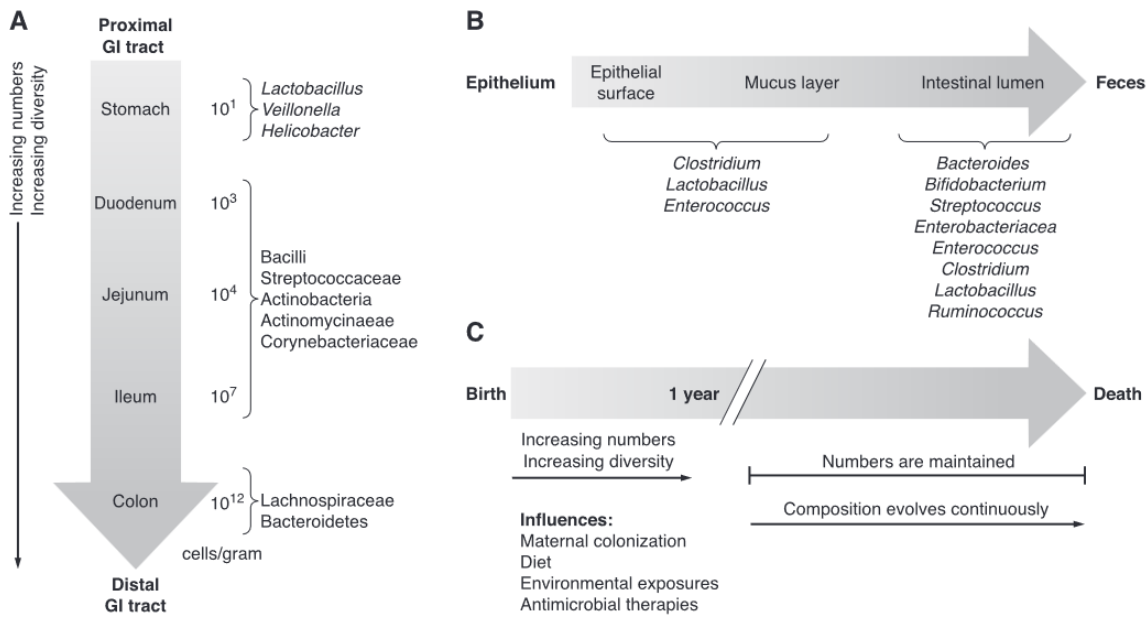


Figure 3 : Variations longitudinales (A), transversales (B) et chronologiques (C) (SEKIROV I. et al. 2010)

1.2.4. Le microbiote de la filière génitale

Le microbiote du tractus génital, appelé flore de Döderlein, est quant à lui majoritairement constitué de bactéries du genre *Lactobacillus*. En effet, ces bactéries métabolisent spécifiquement le glycogène, sécrété par les cellules épithéliales des muqueuses vaginales et cervicales. Par fermentation est synthétisé de l'acide lactique maintenant un pH entre 4.4 et 4,6, ce qui empêche la prolifération de micro-organismes d'autres espèces. On retrouve là encore un mutualisme : l'hôte apporte des nutriments à des bactéries qui elles apportent une protection contre les pathogènes.

Il faut savoir que ce microbiote a la particularité de se modifier chez une femme en parallèle du cycle menstruel et de l'activité sexuelle. (14)

Cependant il existe de très nombreuses espèces de lactobacilles et tous les microbiotes vaginaux ne sont pas dominés par la même espèce. En étudiant ces microbiotes chez différentes femmes on a pu mettre en évidence différents types de microbiotes vaginaux, en dehors de toute infection, en fonction de la souche qui prédomine.

Ces types sont appelés Community State Types : CST. Cinq CST ont ainsi été identifiés. Le CST I le plus fréquent est dominé par *Lactobacillus crispatus*, le CST II par *L. gasseri*, le CST III par *L. iners* et la CST V par *L. jensenii*. Par contre le CST IV présente une diversité bactérienne supérieure aux autres groupes avec une forte proportion d'anaérobies strictes telles que *Prevotella*, *Gardnerella* par exemple qui facilitent les vaginoses bactériennes. (19)

Ces CST sont répartis différemment en fonction de l'origine ethnique : les caucasiennes ont majoritairement un CST I, les hispaniques et les noires CST IV et les asiatiques un CST III.

Le col de l'utérus, qui fait partie du tractus génital bas avec le vagin, abrite lui aussi un microbiote dominé par les lactobacilles. Par contre le tractus génital haut, à savoir l'utérus et les oviductes, sont normalement stériles ou présentent une faible quantité de micro-organismes divers comme (19)

1.3. Anomalies du microbiote

1.3.1. Dysbioses

Le microbiote interagit avec son hôte au niveau de ses fonctions métaboliques, neurologiques et immunitaires. Ainsi on a pu mettre en évidence de nombreuses pathologies associées à des anomalies de microbiote, notamment lorsque des mécanismes physiopathologiques auto-immuns et inflammatoires sont impliqués. Ces anomalies, appelées dysbioses, représentent une altération de la qualité du microbiote et donc de son fonctionnement.

Dans le microbiote intestinal, une dysbiose peut se manifester par un déséquilibre du rapport *Bacillota* / *Bacteroidota* ou une réduction de la diversité. Un microbiote intestinal avec un faible taux de *Bacillota* est associé à l'activation de la réponse inflammatoire (20).

1.3.2. Translocation bactérienne digestive et inflammation

Chez les individus sains, les interactions hôte-microbiote sont régulées, ce qui permet d'empêcher l'envahissement de l'hôte. Une interaction pathologique entre le microbiote

intestinal et son hôte peut se manifester par une translocation anormale de bactéries à travers les tissus digestifs vers la circulation périphérique. Cela peut aller de simples molécules synthétisées par les bactéries au sepsis et au choc septique.

Ce phénomène est associé à une augmentation de la sécrétion par l'hôte de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF ou l'Interleukine-I. En temps normal cela active la réponse immunitaire (via les nombreux macrophages du tubes digestif) permettant de limiter le passage vers la circulation systémique. Mais quand la translocation devient excessive, la réponse inflammatoire devient chronique et systémique. Et cet état de sur-activation est délétère. D'autres mécanismes de défense existent dans le foie et la circulation générale, permettant la clairance des bactéries issues de la translocation.

Ce mécanisme est associé aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (20).

Présentation du problème

L'endométriose repose en grande partie sur un mécanisme inflammatoire. Or ce mécanisme inflammatoire peut impliquer des modifications du microbiote. On peut donc supposer que des anomalies du microbiote et l'endométriose sont liées. Dans cette revue de la littérature, nous cherchons donc ici à mettre en évidence et à décrire les anomalies des microbiotes retrouvées chez les femmes atteintes d'endométriose et à mettre en évidence les conséquences sur la physiopathologie de l'endométriose et sa prise en charge.

D'autres objectifs sont envisagés notamment savoir quel modèle animal est le plus approprié pour étudier l'endométriose, si le microbiote peut être utilisé comme moyen de dépistage, de diagnostic et comme cible thérapeutique.

2. Matériel et Méthode

2.1 Type d'étude

Une revue de la littérature a été effectuée pour identifier l'état d'avancement de la recherche et des connaissances concernant la corrélation entre l'altération des microbiotes et l'endométriose.

2.2 Définition des critères d'éligibilité

Les articles de langue anglaise seront inclus quelque-soit la date de publication. Par contre les études de cas rapportés, et les revues de la littérature n'ont pas été incluses.

Les critères d'éligibilité sont définis selon la méthode PICO (Tableau 2)

Tableau 2 : Critères d'éligibilité	
POPULATION	Modèles animaux et femmes en âge de procréer
INDICATOR	Anomalie du microbiote détectée par la coloration GRAM, les indices de diversité alpha et bêta
COMPARISONS	Témoins non atteints d'endométriose
OUTCOMES	Présence d'anomalies de microbiotes chez les femmes atteintes d'endométriose

Lorsque les critères de non inclusion sont découverts au cours du processus d'inclusion, les articles sont exclus. De même si les biais de confusion des études sont trop importants.

2.3. Stratégie de recherche

Les articles ont été recherchés sur PubMed (base de données MEDLINE), et les articles inclus ont été répertoriés dans le logiciel de gestion bibliographique ZOTERO.

Les mots clés retenus sont (*microbiota OR dysbiosis*) AND *endometriosis*, ils ont été utilisés lors de la phase de criblage de la base de données afin de mettre en évidence les articles correspondant au thème de notre étude.

La sélection d'article a débuté le 23/12/2021 et s'est terminée le 19/12/2022. Une alerte hebdomadaire par mail a été créée à partir des mots clés cités ci-dessus pour nous informer de la publication de nouveaux articles sur le sujet « Microbiote et endométriose » et d'augmenter le nombre d'articles à inclure dans l'étude. Les articles sont inclus selon le même protocole.

Lors de la phase de criblage des données, les articles sont sélectionnés si les mots-clés sont présents dans le titre ou le résumé. Et sont appliqués les critères de non-inclusion. Ensuite lors de la phase d'éligibilité, ils sont choisis après lecture de leur résumé selon les critères PICO décrits plus haut.

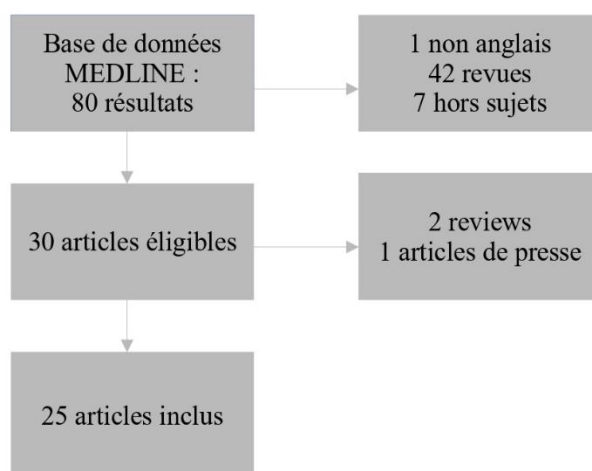


Figure 4 : Flow diagram

2.4. Evaluation des biais de confusion

Pour chaque article éligible, les facteurs de confusions ont été vérifiés pour s'assurer de l'interprétabilité des résultats. Toutes les populations des études incluses ont fait l'objet d'un tirage au sort et les différents groupes étaient homogènes selon l'âge, l'IMC, les traitements

(pas d'hormonothérapie ou d'antibiothérapie), la parité, la gestité, le stade du cycle menstruel et le moment de prélèvement des échantillons.

Concernant les phases du cycle menstruel, les différentes études présentent des résultats contradictoires : certains montrent une différence significative de composition du microbiote vaginal selon la phase du cycle (38) et d'autres ne mettent pas en évidence de différence (28).

Les femmes enceintes et ménopausées sont systématiquement exclues, ainsi que celles atteintes de maladies inflammatoires ou auto-immunes ou d'une infection récente ou d'un cancer ou d'une maladie endocrinienne.

2.5. Synthèse des données

Après la lecture complète des articles inclus, les données sont résumées dans des tableaux présentés en annexe.

3. Résultats

La recherche des mots clés à apporter 80 résultats dont 25 articles inclus dans la revue de littérature (voir Figure 3).

3.1 Critères de jugement

Le critère de jugement principal correspond au nombre d'études incluses dans la revue de littérature dont les conclusions vont dans le sens de l'hypothèse de départ, à savoir que l'endométriose est associée à des anomalies de microbiote intestinal et génital.

Les critères de jugements correspondant aux objectifs secondaires :

- Le nombre de d'articles mettant en évidence un profil moléculaire ou microbiologique permettant le dépistage de l'endométriose
- Le nombre d'articles dont les résultats montrent la possibilité de traitement de l'endométriose en modifiant le microbiote par hormonothérapie, antibiothérapie et bactériothérapies

3.2 Synthèse des principaux résultats

3.2.1. Les anomalies de microbiote associées à l'endométriose

Microbiote intestinal des modèles animaux

Les études précliniques montrent une diminution des diversités bêta et alpha, c'est-à-dire du nombre d'OTU et de leur abondance relative, dans le microbiote intestinal des souris atteintes d'endométriose. En effet, dans les fèces de ces souris, il y a une plus grande quantité de bactéries appartenant aux phyla des Actinomycetota (Ex : Bifidobactéries) et des Bacillota (Ex : Lactobacilles, Clostridium) ($p < 0,05$). Par contre les bactéries du phylum Bacteroidota diminuent significativement. On a donc une augmentation du ratio Bacillota/Bacteroidota. Or l'augmentation de ce ratio est associée à une activation de l'inflammation. Alors que les souris indemnes présentent un microbiote intestinal dominé par les Bacteroidota ce qui correspond à un microbiote sain (21, 22).

On retrouve des résultats similaires dans les études cliniques.

Microbiote intestinal humain

La plupart des études vont dans le même sens, c'est-à-dire qu'en cas d'endométriose, la diversité alpha diminue, avec des indices de Shannon et de Simpson plus faibles pour les microbiotes intestinaux des cas d'endométriose ($p=0,006$ et $p=0,013$ respectivement). Avec une diminution des Bacillota (Ruminococcus, Clostridium) (23). Et au contraire les témoins ont un microbiote intestinal plus varié : diversité alpha plus élevée ($p=4,9e-5$) (24).

Les femmes atteintes d'endométriose ont aussi un microbiote intestinal inflammatoire avec une augmentation du ratio Bacillota/Bacteroidota ($p<0,05$). Les quantités des bactéries des phyla Actinomycetota (Bifidobactéries), Bacillota (Streptococcus, un pathogène) et Bacteroidota sont augmentées par rapport au microbiote intestinal des femmes témoins. Et le phylum Bacteroidota est dominé par le genre Prevotella en cas d'endométriose alors qu'il est habituellement dominé par les Bactéroïdes (24, 25).

Microbiote du tractus génital

Le microbiote physiologique le long du tractus génital, forme un continuum entre le vagin et les trompes. De l'extérieur vers l'intérieur, la quantité de bactéries diminue tandis que la diversité alpha augmente (26, 27).

C

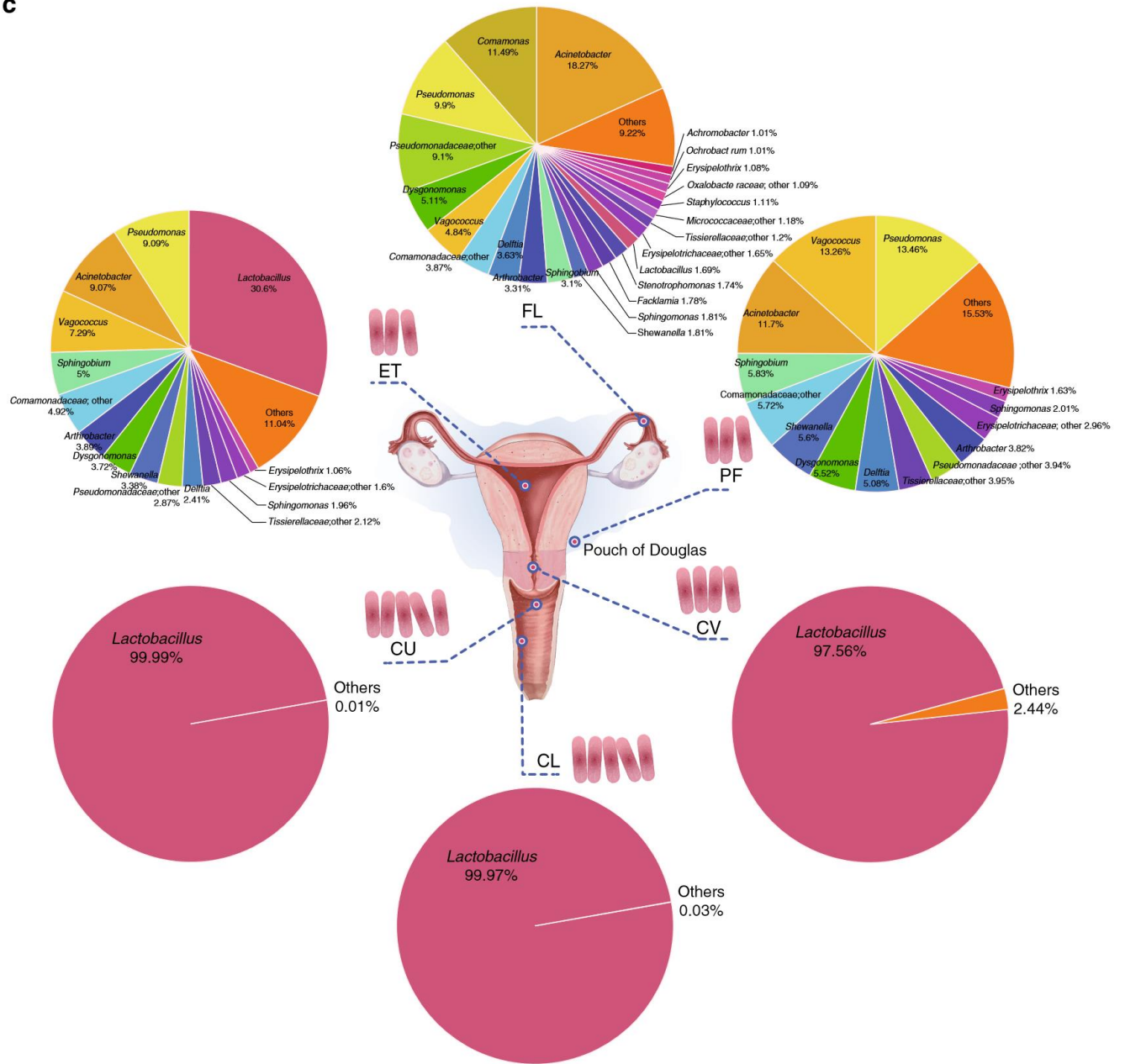


Figure 5 : Composition et abondances relatives des bactéries du microbiote utéro-vaginal (à partir de CHEN C. et al. 2017)

Le microbiote vaginal reste dominé par les Lactobacilles, même en cas d'endométriose. On observe cependant une variation des diversités alpha et bêta. En cas de douleurs pelviennes chroniques associées à une endométriose ou adénomyose, le microbiote vaginal présente une augmentation de la diversité alpha (26, 28) Ainsi l'abondance relative de Lactobacilles diminue

et l'abondance de *Prevotella* augmente (27, 29). La diversité bêta est aussi plus importante, avec une augmentation de l'indice de Shannon. Les Actinomycetota (*Atopobium*, un pathogène) et les Pseudomonadota (*Campylobacter*) augmentent (26, 29).

Si on exclut les Lactobacilles dans les analyses, on remarque que les bactéries pathogènes augmentent aussi : *Gardnerella*, *Atopobium*, *Ureaplasma* ($p < 0,05$) (30).

La diversité alpha augmente aussi dans le col de l'utérus avec une augmentation des Pseudomonadota (Enterobactéries) et des Bacillota (*Streptococcus*) (31, 27). Or ce profil est souvent associé à l'inflammation et à des pathologies chez l'Homme (32)

Au niveau de l'endomètre, les Pseudomonadota augmentent aussi (*Sphingobium*, *Pseudomonas*) (27).

Alors qu'au niveau des trompes on observe une augmentation de la quantité de bactéries en cas d'endométriose (26).

Les résultats sont parfois contradictoires. Certaines études ne montrent pas de différence d'abondance de Lactobacilles spp. entre les cas et les témoins (33) mais note l'importance fonctionnelle de certaines bactéries présentes en faible quantité dans le tractus génital des femmes atteintes d'endométriose : *Paracoccus yeei* appartenant au phylum Pseudomonadota.

Microbiote de la cavité péritonéale et des lésions endométriosiques

Les bactéries présentes dans 50% des lésions endométriosiques péritonéales sont plus abondantes et diversifiées : indice de Shannon et distance de Bray Curtis plus élevées. On retrouve des pathogènes de la filière génitale comme *Ureaplasma*, *Aerococcus*, *Pseudomonas* et *Gardnerella* (34, 35, 36). Cela va dans le sens de la théorie de la translocation bactérienne.

Le cul de sac de Douglas présente plus de *Pseudomonas* chez les femmes atteintes d'endométriose (27, 37). Il a été observé par ailleurs une diminution des Actinomycetota et une augmentation des *Streptococcus* par rapport aux sujets non atteints d'endométriose (37).

3.2.2. Les conséquences cliniques des anomalies de microbiote

Association du microbiote et du stade histologique d'endométriose

Le microbiote vaginal est différent selon la sévérité de l'endométriose : on peut distinguer les stades modérés I et II (r-ARSM) des stades sévères III et IV ($p=0,019$) (38, 32). Au niveau du col, on observe une augmentation de Chlamydia (32).

Le microbiote intestinal abrite des bactéries du genre *Escherichia*, *Shigella* et *Prevotella* (des pathogènes) lors d'une atteinte sévère du colon (30,32).

Association du microbiote et des signes cliniques de l'endométriose

Une augmentation de *Prevotella* dans le microbiote intestinal provoque des signes fonctionnels digestifs associés à l'endométriose (26).

Concernant les douleurs pelviennes chroniques associées à l'endométriose, la diversité alpha est plus grande en comparaison aux douleurs non associées à l'endométriose ($p<0,03$) et en comparaison aux témoins ($p=0,043$) (28).

Le microbiote semble aussi lié à l'infertilité dans l'endométriose. En effet, les femmes stériles atteintes d'endométriose ont un microbiote cervical inflammatoire avec une augmentation du ratio *Bacillota*/*Bacteroidota* en comparaison aux femmes non stériles atteintes d'endométriose (32).

3.2.3. Les biomarqueurs potentiels

Les résultats concernant d'éventuels biomarqueurs de l'endométriose sont plus contradictoires selon les études. On peut distinguer deux types de biomarqueurs prédictifs : des OTU et des molécules spécifiques.

Biomarqueurs bactériens

Parmi les OTU prédictifs on retrouve l'OTU du genre *Anaerococcus* (phylum des *Bacillota*) qui permet de prédire le stade d'endométriose. Cet OTU est présent durant la phase menstruelle et permet de déterminer si l'atteinte est de stade I-II ou III-IV (38).

En cas de douleur pelvienne chronique, les bactéries vaginales *Clostridium disporium* et *Lactobacillus reuteri* sont des biomarqueurs de l'endométriose (Se=81,08% et Sp=52%). Ces biomarqueurs ont été associés au CA 125. Le CA 125 (Cancer Antigen 125) est un marqueur

tumoral dont la quantité augmente en cas d'endométriose. Seul le CA 125 présente une sensibilité de 40 % et une spécificité de 100 %. En association avec les biomarqueurs bactériens, la sensibilité est de 89,19 % (28).

Le CA 125 est aussi associé à une altération du microbiote cervical et au score de douleur. En cas de CA 125 et de douleurs élevés on retrouve une plus grande abondance d'Actinomycetota et Chlamydia et une moindre abondance de Bacteroidota et Epsilonbacteraeota (32).

Au sein du phylum des Actinomycetota, l'OTU Atopobium semble être un bon candidat biomarqueur vaginal de l'endométriose (30, 26, 29)

Par contre une étude ne retrouve pas de biomarqueurs du microbiote vaginal mais une signature au niveau des trompes avec la présence de Pseudomonas, Morganella, Sphingobium et Vagococcus associées à une augmentation du pH (39, 26).

D'autres biomarqueurs ont pu être identifiés dans le microbiote intestinal : l'OTU Lachnospiraceae *ruminococcus* est significativement diminué en cas d'endométriose. Alors que dans la cavité péritonéale l'OTU prédictif Pseudomonadaceae *pseudomonas* est augmenté (23).

Biomarqueurs moléculaires

Des molécules issues du métabolisme bactériens pourraient servir de marqueur prédictif. Cela a pu être montré chez la souris pour laquelle l'endométriose est associée à une augmentation de la phosphorylation oxydative et du métabolisme des acides aminés (alanine, aspartate et glutamate), du métabolisme glucidique et des protéines de mobilité des bactéries (40, 41). Ces signatures sont cependant plus difficiles à utiliser en test de routine.

3.2.4. Les mécanismes cellulaires et moléculaires en jeu

Facteurs inflammatoires et immunitaires associés à des anomalies de microbiote

Les interleukines IL-17A diminuent avec l'augmentation des Streptococcus et des Bifidobacterium et la diminution des Bacteroides ($r = -0,89$, $p < 0,05$) c'est-à-dire qu'elles diminuent en cas d'endométriose. Au contraire les IL-8 augmentent (41) (voir Figure 3).

Les cellules immunitaires sont également impliquées, c'est ce qui a été observé chez le babouin avec une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg) associée à une augmentation de la diversité alpha du microbiote intestinal à l'induction de l'endométriose. Puis neuf mois après l'induction, les Treg et Th17 augmentent. En effet les Treg sont des immunosuppresseurs impliqués dans la tolérance immunitaire et les lymphocytes T helper Th17, des lymphocytes associés à l'inflammation systémique.

Donc le ratio Th17/Treg augmente avec les anomalies de microbiote intestinal après l'induction de l'endométriose ce qui signe une inflammation systémique. On aurait dans un premier temps une tolérance immunitaire anormale permettant la prolifération de bactéries et la formation d'une dysbiose. Puis la réponse inflammatoire et immunitaire s'activerait secondairement (42).

Facteurs hormonaux associés aux anomalies de microbiote

Concernant le rôle des hormones dans les interactions hôte/microbiote des cas d'endométriose, on retrouve une augmentation d'estradiol (E2) associée à une augmentation des bactéries *Blautia* et *Dorea*. Ce sont deux bactéries plus abondantes dans le microbiote intestinal des femmes atteintes d'endométriose (41). Le microbiote intestinal est aussi associé aux métabolites des œstrogènes (17β-Estradiol (E2), estriol (E3), 2-hydroxyestradiol, 2-hydroxyestrone, and 16-keto-17β-estradiol). Les dysbioses sont corrélées à des taux aberrants d'œstrogènes et de leurs métabolites eux-mêmes corrélés à l'endométriose (43).

Par contre les anomalies microbiennes associées à l'endométriose n'ont pas montré d'impact sur d'autres hormones comme la LH, la FSH et la prolactine (41).

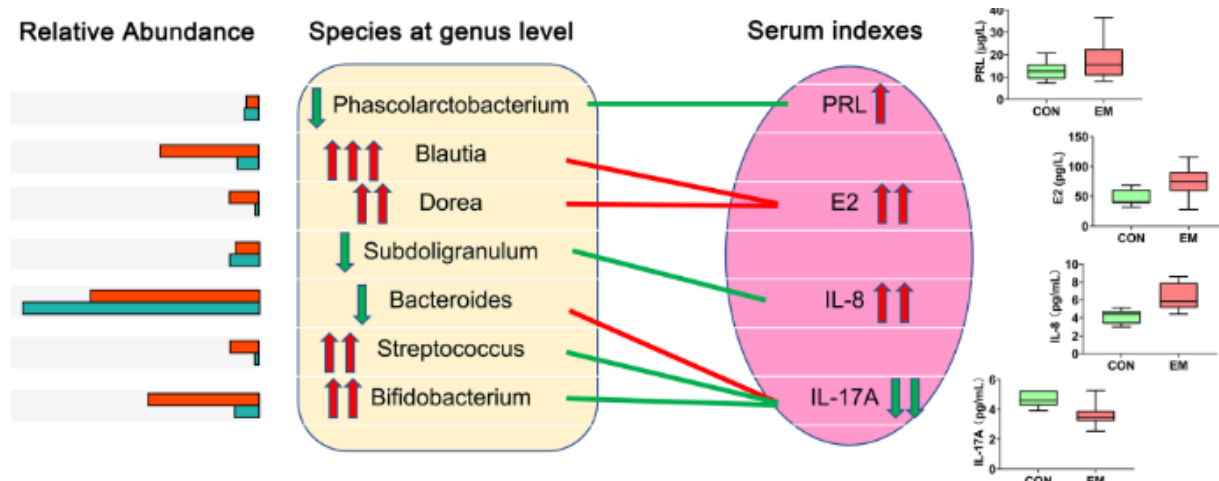


Figure 6 : Corrélation des abondances bactériennes relatives avec les marqueurs sériques hormonaux et inflammatoires (à partir de SHAN et al. 2021)

Mécanismes associés au métabolome bactérien

Les bactéries intestinales contrôlent la croissance des lésions endométriosiques et cela a été mis en évidence chez la souris. Les acides gras à chaîne courte (AGCC) sont des métabolites synthétisés par les bactéries des intestins. Parmi eux on trouve l'acétate, le propionate et le n-butyrate, ils sont impliqués dans des processus anti-inflammatoires. En cas d'endométriose, la concentration en AGCC diminue (44).

3.2.5. Les perspectives thérapeutiques

Utilisation d'inhibiteurs réversible de l'aromatase : le létrozole

Le traitement au létrozole chez le rat a un impact sur le microbiote intestinal : il diminue le ratio Bacillota/Bacteroidota. Le létrozole inhibe aussi la cox2. Ces deux éléments témoignent donc d'une diminution de l'état inflammatoire (45).

Effets de l'antibiothérapie sur les lésions d'endométriose

Des études pré-cliniques présentent les résultats de l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre dans le but de modifier le microbiote et donc de réduire les lésions de l'endométriose. Le traitement expérimenté est une association de vancomycine, néomycine, métronidazole, ampicilline (VNMA). L'antibiothérapie et en particulier le métronidazole permet de réduire le

volume et la masse des lésions chez la souris. Elle réduit aussi la présence des macrophages et la sécrétion de l'IL1-bêta, de l'IL-6, du TNF-alpha et l'expression de TLR4, donc l'inflammation en comparaison des souris atteintes d'endométriose sans traitement (46, 29. Ce traitement participerait à réduire la prolifération cellulaire puisqu'il permet de diminuer le nombre de cellules Ki67+ (29).

Les bactériothérapies

Les **prébiotiques** sont des nutriments non digestibles par l'hôte mais fermentés par les microorganismes du microbiote. Ce sont des substrats sélectifs permettant la croissance des souches bénéfiques du microbiote. Ils sont principalement composés d'oligosaccharides ou d'acides gras polyinsaturés (1). Les résultats d'études précliniques chez la souris montrent que l'acide alpha-linolénique (ALA), un acide gras polyinsaturé, a une action anti-inflammatoire renforcent la barrière intestinale. La diminution de leur concentration dans les intestins est associée aux anomalies microbiennes de l'endométriose (22). Par contre, une supplémentation en ALA peut améliorer la composition du microbiote intestinal en restaurant le ratio Bacillota/Bacteroidota. L'ALA permet aussi de réduire la quantité de lipopolysaccharides bactériens (LPS) et de cellules immunitaires dans la cavité péritonéale des femmes atteintes d'endométriose (30). Or les LPS bactériens sont associés à l'inflammation.

Les **postbiotiques** sont des métabolites synthétisés par les bactéries du microbiote et bénéfiques à l'hôte. Parmi eux on retrouve les AGCC (1). Toujours chez la souris, la supplémentation en n-butyrate permet d'inhiber la formation de lésions en limitant la viabilité des cellules endométriales ectopiques (les autres AGCC n'ayant pas d'effets significatifs). En effet, les cellules endométriales ectopiques dans la cavité péritonéale sont moins prolifératives (inhibition de l'expression de Ki67) et il y a moins d'infiltration de cellules immunitaires. Aussi les lésions sont moins nombreuses et plus petites (44).

On observe des résultats similaires in vitro : en présence de n-butyrate, les cellules humaines endométriales immortalisées et des cellules endométriales simples (44).

Les **bactériothérapies** sont des méthodes thérapeutiques non pharmacologiques dont l'objectif est de restaurer l'écologie microbienne en y introduisant un microbiote provenant d'un donneur sain (1). La forme la plus répandue étant la bactériothérapie fécale, elle a été testée comme traitement de l'endométriose chez la souris. La transplantation de microbiote intestinal sain par gavage des souris atteintes d'endométriose fait diminuer les lésions. Inversement le gavage d'un microbiote de souris malades entraîne l'apparition de lésions d'endométriose avec une augmentation de l'inflammation (augmentation de macrophages et Il-1bêta (46).

Une autre forme de bactériothérapie a été testée basée sur le microbiote vaginal. Les résultats pré-cliniques concernant la bactériothérapie vaginale, montrent que la transplantation de microbiote sain, dans la cavité péritonéale, inhibe la progression de l'endométriose chez les souris malades. Les lésions diminuent en masse et en volume et leur histologie se rapproche de celle de l'endomètre sain, à savoir un épithélium fin et peu de glandes dans le stroma. Les marqueurs d'inflammation sont aussi inhibés comme le TLR4 dans les lésions ectopiques (29).

3.2.6. Comparaison des modèles d'endométriose

Les **modèles rongeurs** ont l'avantage d'être accessibles à la recherche et peu coûteux à l'entretien. Cependant les rongeurs n'ont pas de menstruation, leur cycle est dit œstral. L'œstrus est caractérisé par une ovulation induite par des facteurs externes (saison, phéromones). Par contre le cycle menstruel se caractérise par une ovulation spontanée, une décidualisation spontanée (mécanisme permettant la nidation) et une hémorragie de privation (47).

Etant donnée que l'endométriose se déclenche en parallèle du cycle menstruel parce que le tissu ectopique est sensible aux hormones sexuelles du cycle, cette pathologie ne peut pas se déclencher spontanément chez les rongeurs. Il faut donc réaliser une induction de l'endométriose. L'induction se fait par une autogreffe de tissu endométrial dans la cavité péritonéale. Ensuite seuls les sujets en dioestrus (phase correspondant à la phase lutéale) sont sélectionnés (45). Les lésions se manifestent alors par des nodules dans la cavité péritonéale.

Les **modèles primates**, en pleine expansion, ont également été testés pour étudier l'endométriose. L'avantage de ce modèle c'est que les primates non humains ont des menstruations naturelles et qu'ils peuvent développer une endométriose spontanée proche de celle des femmes. La taille de animaux facilite l'échantillonnage et améliore la reproductibilité des études. Par contre, contrairement aux rongeurs, les primates sont beaucoup moins accessibles à la recherche pré clinique et représentent un coût à l'achat et à l'entretien plus important (42). Encore peu d'études se basent sur ces modèles cependant.

4. Discussion

4.1 Analyse des principaux résultats

4.1.1. Les anomalies de microbiote

L'endométriose semble être associée à des anomalies de microbiote résumées dans l'annexe III. Ces anomalies diffèrent selon le microbiote étudié. La plupart des études cliniques et précliniques s'accordent pour dire que la diversité alpha, donc les abondances relatives des bactéries du microbiote intestinal, diminue, avec une augmentation des Pseudomonodota, des Actinomycetota et une augmentation du ratio Bacillota/Bacteroidota.

Concernant le microbiote du tractus génital, on retrouve au contraire une augmentation de la diversité bactérienne. La proportion de bactéries pathogènes augmente sans pour autant être systématiquement associée à une diminution de la proportion de Lactobacilles. Il semblerait que ces bactéries génitales pathogènes se retrouvent dans la cavité péritonéale.

Il semble qu'il existe une association entre ces anomalies de microbiote et le stade histologique ou la forme clinique semble. Selon l'atteinte et la sévérité des symptômes, les altérations de microbiote sont différentes. Mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces associations avec plus de précision.

4.1.2. Les biomarqueurs du microbiote en cas d'endométriose

Toutes les études dont l'objectif était de mettre en évidence un biomarqueur n'ont pas été concluantes. Les résultats sont contradictoires. Mais les bactéries du genre Atopobium semblent être une signature de l'endométriose. Ce sont aussi des bactéries carcinogènes. En effet, les Atopobium facilitent l'infection à Porphyromonas, une bactérie intracellulaire perturbant les voies de régulation des cellules infectées (48).

4.1.3. Les mécanismes associés

La pathogénèse de l'endométriose met en jeu des mécanismes de dysbiose associés à l'inflammation et à une activation de la réponse immunitaire, sans pour autant pouvoir établir de liens de causalité. Il existe une interaction bidirectionnelle entre l'hôte et les micro-organismes symbiotiques. Ces résultats ont été mis en évidence principalement chez l'animal et vont dans le sens de l'hypothèse de Khan (49), hypothèse selon laquelle l'endométriose est

associée à une contamination bactérienne et la présence de lipopolysaccharides dans les endométriomes.

4.1.4. Les potentiels nouveaux traitements

Ces interactions impliquent les systèmes hormonaux et immunitaires de l'hôte ainsi que les métabolites du microbiote. Cela apporte des perspectives thérapeutiques basées sur des prébiotiques (ALA, LPS), des postbiotiques (AGCC), ou des bactériothérapies fécales ou vaginales. Ces traitements potentiels sont uniquement testés sur modèle animal pour le moment.

4.2 Forces et limites de l'étude

4.2.1. Forces

Cette revue de la littérature permet de résumer les différentes études comme un état des lieux de la recherche comparant les microbiotes intestinaux et génitaux des mammifères atteints, ou non, d'endométriose. Il s'agit de la première revue de littérature sur ce sujet à appliquer la nouvelle nomenclature des phyla bactériens du CINP.

4.2.2. Limites

Les articles inclus présentent aussi des méthodes valides, mais hétérogènes. Il y a aussi les limitations inhérentes à la revue de la littérature, des études supplémentaires n'ont peut-être pas été identifiées par la recherche systématique et n'ont donc pas pu être incluses dans l'étude.

4.2.3. Sources de biais

Les études cliniques n'incluent pas de témoins sains. Du fait de l'utilisation de la laparoscopie et des examens histologiques pour diagnostiquer l'endométriose, les témoins inclus sont des femmes nécessitant une chirurgie pour indication gynécologique autre que l'endométriose. Cela induit sans doute des biais, les altérations de microbiote sont mises en évidence en les comparant à des microbiotes potentiellement eux-mêmes altérés, même si proche de la norme.

Les résultats présentés sont parfois contradictoires. La divergence des résultats peut être due au choix de la région hypervariable pour le séquençage de l'ARNr 16S. En effet, il n'existe pas de méthode standard et les résultats semblent différents selon la région hypervariable choisie (voir Figure 7). La V3 est la plus souvent choisie et semble être la région permettant de détecter le plus de taxon différents (50).

Les modèles rongeurs, les plus couramment utilisés, nécessitent une induction chirurgicale de l'endométriose. Cela représente une source de biais potentielle.

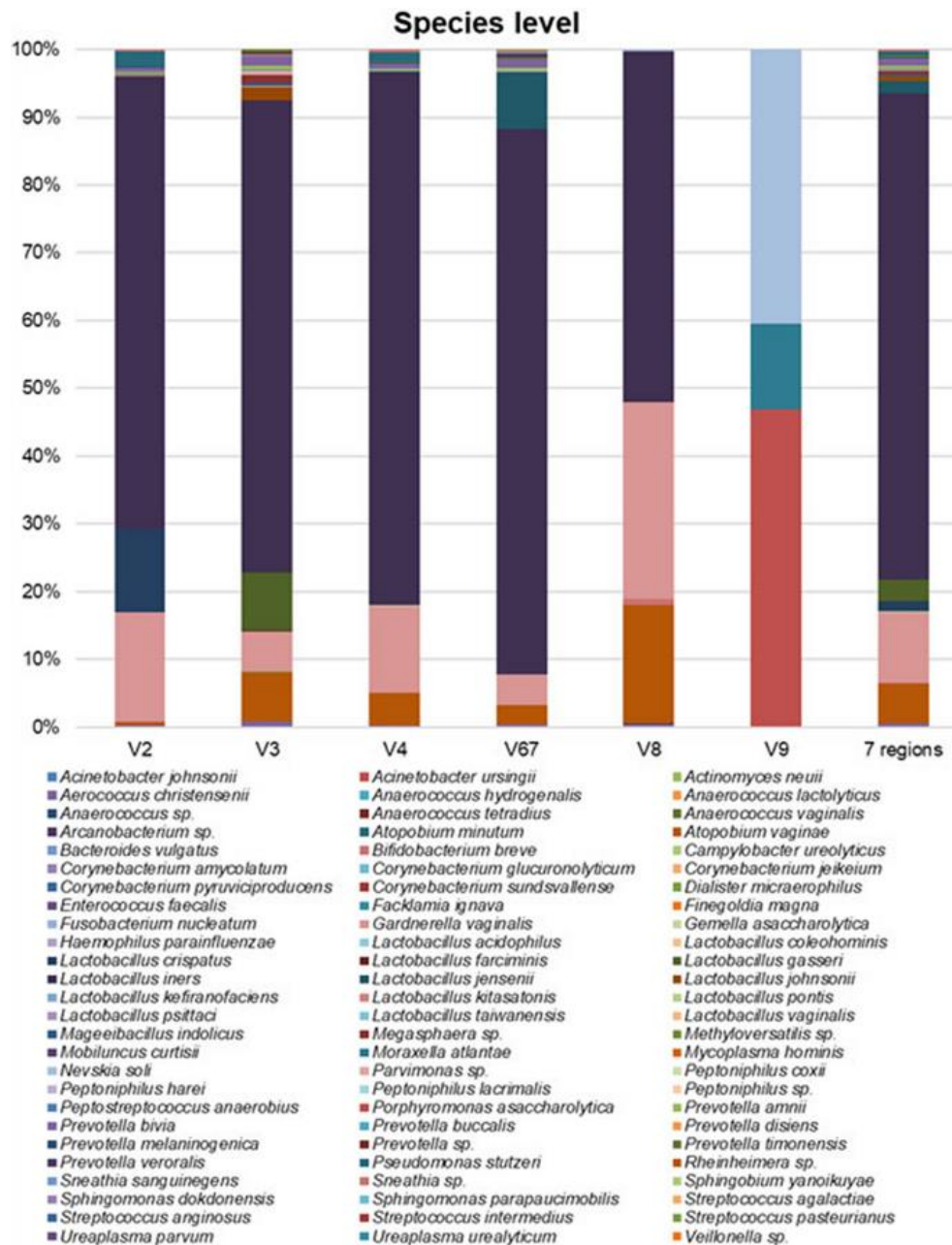


Figure 7 : Abondance des taxons bactériens retrouvés dans le microbiote vaginal en fonction de la région hypervariable séquencée (d'après SIRICHOAT A. et al. 2020)

4.3 Perspectives et questions soulevées

4.3.1. Importance fonctionnelle des autres microorganismes du microbiote

Certaines bactéries sont présentes mais n'apparaissent pas dans les résultats de séquençage. C'est une limite de la métagénomique : certaines bactéries sont trop minoritaires

pour être détectées. Or ces bactéries pourraient avoir un impact significatif sur les interactions entre l'hôte et l'écosystème bactérien.

Le microbiote abrite aussi d'autres micro-organismes qui pourraient avoir une importance fonctionnelle sur la santé de l'hôte. Notamment les virus et les champignons formant respectivement le virome et le mycobiome. Ces micro-organismes symbiotiques ont un impact sur la santé et sont de potentiels cibles thérapeutiques (phagothérapie, transplantation de virome fécal) et marqueurs diagnostics. Les anomalies du virome intestinal seraient associées à la dénutrition, à l'obésité, au diabète, à l'hépatite B aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (51). De même pour le mycobiome (52).

Les bactériophages du virome vaginal protègent des vaginoses et les autres virus sont impliqués dans la santé de la reproduction (53).

Ces communautés symbiotiques sont encore peu étudiées mais pourraient être impliquées dans la physiopathologie de l'endométriose.

4.3.2. Applicabilité des résultats à la pratique courante

Diagnostic de l'endométriose

Si l'existence des signatures bactériennes est confirmée et qu'elle fait l'objet d'un consensus, leur utilisation pour la pratique clinique nécessite une utilisation du NGS en routine. Pour le moment la métagénomique relève surtout de la recherche et de l'épidémiologie, mais dont la pratique tend à s'élargir.

Traitements de l'endométriose

Les traitements doivent encore faire l'objet d'études pré-cliniques et surtout cliniques avant d'être appliqués.

Concernant l'antibiothérapie, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque. En effet les antibiotiques pourraient avoir un effet positif sur l'endométriose, mais ils perturbent le microbiote durablement. S'ajoute à cela l'antibiorésistance, une problématique de santé publique à ne pas ignorer.

Parmi les autres traitements potentiels, se pose la question de l'acceptabilité des bactériothérapies auprès des patientes et des donneurs. Pourtant les résultats des bactériothérapies testées en clinique sont prometteurs. Et malgré une aversion initiale, les patients adhèreraient plus facilement au traitement après avoir expérimenté son efficacité (54).

4.3.3. Perspectives d'étude

Les résultats résumés ici montrent que la recherche sur les anomalies de microbiote associées à l'endométriose avance et doit encore se poursuivre. Le but étant de renforcer l'état actuel des connaissances et à terme de pouvoir les appliquer à la pratique clinique. La poursuite d'études basées sur des méthodes standardisées permettrait de comparer les résultats entre eux et donc d'augmenter la puissance des conclusions. Pour cela il serait intéressant de travailler sur le même modèle en recherche pré-clinique. Sachant que les deux types de modèles développés, à savoir les rongeurs et les primates non humains, présentent chacun leurs avantages et inconvénients, il faudrait établir un compromis sur le choix du modèle optimal à l'étude de l'endométriose. Autre élément de standardisation, le choix de la région hypervariable de l'ARNr 16S. Pour cela il est nécessaire de déterminer la séquence la plus pertinente selon le microbiote étudié et l'objectif final.

Il serait intéressant de porter un intérêt sur l'importance des autres micro-organismes ainsi que leurs interactions entre eux et avec l'hôte. Mieux comprendre les mécanismes moléculaires en jeu lors de ces interactions permettrait une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'endométriose et peut-être d'établir des liens de causalité avec les altérations des écosystèmes microbiens.

Concernant la recherche clinique, les résultats issus des phases pré-cliniques pour d'éventuels traitements n'ont pas encore été appliqués.

Cette revue de littérature pourrait être renforcée par une revue systématique, voire une méta-analyse. Les biais des études incluses seraient mieux contrôlés et on obtiendrait une analyse quantitative de l'ensemble de tous les résultats. Cela impliquerait un nombre d'inclusion inférieur cependant puisque les méthodes et résultats des études doivent être comparables entre eux. D'où l'importance de la standardisation.

5. Conclusion

Les études pré-cliniques et cliniques incluses dans la revue montrent qu'il y a en effet des anomalies des microbiotes chez l'hôte atteint d'endométriose. Ces anomalies se retrouvent à la fois dans le microbiote intestinal et dans le microbiote génital. La réduction de la diversité du microbiote intestinal pourrait favoriser l'implantation de bactéries au niveau du microbiote génital. Elles démontrent une interaction bidirectionnelle entre l'hôte et ses micro-organismes symbiotiques.

Les altérations des microbiotes mises en évidence peuvent être une source d'outils de dépistage, de diagnostic et de nouvelles thérapies de l'endométriose. La recherche doit se poursuivre pour mieux comprendre ces interactions et pour pouvoir élaborer des applications cliniques.

Bibliographie

1. Endométriose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometrioise/>
2. Goubail L. Haute Autorité de santé. 2017;399.
3. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 7 août 2020;38(1):10-8.
4. Petit, E. Endométriose : Diagnostic et prise en charge. Elsevier Masson. 2020.
5. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Human Reproduction.* 1 juill 2006;21(7):1839-45.
6. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* nov 2019;15(11):666-82.
7. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2020;127(2):239-49.
8. Cossart, P. Nouvelle microbiologie : des microbiotes au CRISPR. Odile Jacob ; 2016.
9. Lecointre G. Classification phylogénétique du vivant. Tome 1, 4^e édition Belin ; 2016.
10. Oren A, Garrity GMY 2021. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 71(10):005056.
11. L'organisation de la recherche et ses perspectives en matière de prévention et de traitement de l'obésité [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r10-158/r10-15831.html>
12. Eric Marcon. Mesures de la Biodiversité. Master. Kourou, France. 2015. ffccl-01205813v5
13. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 août 2007;104(34):13780-5.
14. Prescott L. M. Microbiologie. 5^e édition De Boeck ; 2018.
15. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 3 mai 2016;7(3):189-200.
16. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews.* juill 2010;90(3):859-904.
17. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* juin 2012;486(7402):222-7.
18. De La Cochetière MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the Dominant Human Fecal Microbiota upon Short-Course Antibiotic Challenge. *J Clin Microbiol.* nov 2005;43(11):5588-92.

19. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 15 mars 2011;108(supplement_1):4680-7.
20. Brenchley JM, Douek DC. Microbial Translocation Across the GI Tract. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:149-73.
21. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod*. 1 avr 2018;33(4):607-16.
22. Ni Z, Ding J, Zhao Q, Cheng W, Yu J, Zhou L, et al. Alpha-linolenic acid regulates the gut microbiota and the inflammatory environment in a mouse model of endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;86(4):e13471.
23. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:788836.
24. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. août 2021;28(8):2367-77.
25. Shan J, Ni Z, Cheng W, Zhou L, Zhai D, Sun S, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2021;304(5):1363-73.
26. Chen S, Gu Z, Zhang W, Jia S, Wu Y, Zheng P, et al. Microbiome of the lower genital tract in Chinese women with endometriosis by 16s-rRNA sequencing technique: a pilot study. *Ann Transl Med*. nov 2020;8(21):1440.
27. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 16 avr 2020;19(1):15.
28. Chao X, Liu Y, Fan Q, Shi H, Wang S, Lang J. The role of the vaginal microbiome in distinguishing female chronic pelvic pain caused by endometriosis/adenomyosis. *Ann Transl Med*. mai 2021;9(9):771.
29. Lu F, Wei J, Zhong Y, Feng Y, Ma B, Xiong Y, et al. Antibiotic Therapy and Vaginal Microbiota Transplantation Reduce Endometriosis Disease Progression in Female Mice via NF- κ B Signaling Pathway. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:831115.
30. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 18 févr 2019;9(1):2204.
31. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, Tanaka Y, Mori T, Nakaya T, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. août 2019;82(2):e13147.
32. Chang CYY, Chiang AJ, Lai MT, Yan MJ, Tseng CC, Lo LC, et al. A More Diverse Cervical Microbiome Associates with Better Clinical Outcomes in Patients with Endometriosis: A Pilot Study. *Biomedicines*. 14 janv 2022;10(1):174.
33. Oishi S, Mekaru K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, et al. Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12441.

34. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, Christoff AP, Mendes H, Valter de Oliveira LF, et al. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. *Diagnostics (Basel)*. 17 mars 2020;10(3):163.
35. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:788836.
36. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep*. 23 sept 2021;11(1):18877.
37. Lee SR, Lee JC, Kim SH, Oh YS, Chae HD, Seo H, et al. Altered Composition of Microbiota in Women with Ovarian Endometrioma: Microbiome Analyses of Extracellular Vesicles in the Peritoneal Fluid. *Int J Mol Sci*. 27 avr 2021;22(9):4608.
38. Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, Kallas EG, Sanabani SS, Griffith LG, et al. The Vaginal Microbiome as a Tool to Predict rASRM Stage of Disease in Endometriosis: a Pilot Study. *Reprod Sci*. avr 2020;27(4):1064-73.
39. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 17 oct 2017;8(1):875.
40. Ni Z, Sun S, Bi Y, Ding J, Cheng W, Yu J, et al. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. déc 2020;84(6):e13307.
41. Shan J, Ni Z, Cheng W, Zhou L, Zhai D, Sun S, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2021;304(5):1363-73.
42. Le N, Cregger M, Fazleabas A, Braundmeier-Fleming A. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons. *Sci Rep*. 31 janv 2022;12(1):1590.
43. Le N, Cregger M, Brown V, Loret de Mola J, Bremer P, Nguyen L, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261362.
44. Chadchan SB, Popli P, Ambati CR, Tycksen E, Han SJ, Bulun SE, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis. *Life Sci Alliance*. déc 2021;4(12):e202101224.
45. Cao Y, Jiang C, Jia Y, Xu D, Yu Y. Letrozole and the Traditional Chinese Medicine, Shaofu Zhuyu Decoction, Reduce Endometriotic Disease Progression in Rats: A Potential Role for Gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:3687498.
46. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schrieffer A, Mysorekar IU, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod*. 4 juin 2019;34(6):1106-16.
47. Bellofiore N, Cousins F, Temple-Smith P, Dickinson H, Evans J. A missing piece: the spiny mouse and the puzzle of menstruating species. *Journal of Molecular Endocrinology*. juill 2018;61(1):R25-41.

48. Walther-António MRS, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 25 nov 2016;8:122.
49. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 18 janv 2018;17(2):125-33.
50. Sirichoat A, Sankuntaw N, Engchanil C, Buppasiri P, Faksri K, Namwat W, et al. Comparison of different hypervariable regions of 16S rRNA for taxonomic profiling of vaginal microbiota using next-generation sequencing. *Arch Microbiol.* avr 2021;203(3):1159-66.
51. Cao Z, Sugimura N, Burgermeister E, Ebert MP, Zuo T, Lan P. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *eBioMedicine.* 23 juin 2022;81:104113.
52. Chin VK, Yong VC, Chong PP, Amin Nordin S, Basir R, Abdullah M. Mycobion in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm.* 4 avr 2020;2020:9560684.
53. Happel AU, Varsani A, Balle C, Passmore JA, Jaspan H. The Vaginal Virome-Balancing Female Genital Tract Bacteriome, Mucosal Immunity, and Sexual and Reproductive Health Outcomes? *Viruses.* 30 juill 2020;12(8):832.
54. Faustine Détail. La transplantation de microbiote fécal : une nouvelle stratégie thérapeutique dans la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* [Thèse d'exercice Sciences pharmaceutiques]. Amiens, France : Université de Picardie Jules Verne. 2018

Annexe I : Données extraites des études précliniques

ARTICLE	OBJECTIFS	MODELE	TYPE MB	ARN 16S	PRINCIPAUX RESULTATS	LIMITES
Cao Y. et al 2020	Effets du létrozole sur MB +EM	Rattus rattus - 8 EM (T) - 8 EM + trt = 16	intestinal	V3-V4	MB intestinal sans trt :  du ratio Bacillota/Bacteroidota (B/B) EM + létrozole : -  du vol des lésions p<0,01 -  ratio B/B - inhibition de la Cox2	pas de lien de causalité (montrée par la transplantation fécale)
Chadchan S. et al 2021	Corrélation entre AGCC et EM	Mus musculus - 10 T - 10 C = 20	intestinal	NA (qPCR)	 des AGCC dans les fécès des souris EM  de la viabilité des cellules EM +  de la formation des lésions par n-butyrate	
Yuan M. et al 2018	Corrélation MB et EM	Mus musculus - 8 T - 10 C = 18	intestinal	V4	 du ratio B/B  Bifidobactéries	pas de signature de l'EM
Le N. et al 2022	Corrélation entre phénotype Immunitaire EM et MB	Papio anubis 8 - avant EM - après EM	intestinal	V4	A l'induction EM :  Treg et Th17 A M9 :  Treg et Th17 => inflammation systémique A M6-M9 :  Prevotella	difficultés de reproductibilité du fait de l'accessibilité du modèle babouin
Hantschel J. et al 2019	Corrélation MB et EM	Mus musculus - 8 T - 8 C	intestinal	V4-V5	validation du modèle	comparabilité de l'oestrus des souris avec le cycle menstruel des femmes
Ni Z. et al 2020	Corrélation entre métabolome fécal Et EM	Mus musculus - 3T - 3 C	intestinal	V3-V4	 diversité α (Shannon) p<0,05  ratio Bacillota/Bacteroidota MB EM :  Allobaculum, Akkermansia, Parasutterella, Rikenella, Lachnospiraceae et  Lactobacillus, Bacteroidota  métabolisme des acides aminés  ALA dans les fécès de souris EM	faible cohorte
Chadchan S. et al 2019	Effets de l'antibiothérapie sur l'EM	Mus musculus - 5 T - 5 C - 4 C + VNMA	intestinal	V4	VNMA réduit le volume et la masse des lésions et l'inflammation Translocation de MB EM :  lésions	modèle d'endométriose induite
Lu F. et al 2022	Effets de l'antibiothérapie sur l'EM Effets de la transplantation de MB (VMT)	Mus musculus - 10 T - 10 VNMA - 10 VMT	vaginal	V4	VNMA est associé à :  réponse immunitaire et inflammation VMT : inhibition de la progression de l'EM  de la prolifération cellulaire ( Ki67)	différences MB souris et femmes
Ni Z. et al 2021	Effets de la supplémentation en ALA sur l'EM	Mus musculus - 6 T - 6 EM - 6 EM+ALA	intestinal	V3-V4	ALA : - restaure le ratio B/B - améliore la barrière intestinale - réduit les bactéries péritonéales	

Annexe II : Données extraites des études cliniques (*T : témoins ; C : cas*)

ARTICLE	OBJECTIFS	STUDY DESIGN	N	TYPE MB	ARN 16S	PRINCIPAUX RESULTATS	LIMITES
Perrotta A. R. Borrelli G. M. et al 2019	Lien entre MB et sévérité EM Biomarqueur	Etude pilote prospective observationnelle croisée	24 T 35 C = 59	intestinal vaginal	V4	OTU prédictif du stade 3-4 : genre Anaerococcus du MB vaginal (p=0,019)	petite cohorte
Chao X. et al 2021	Lien entre MB et DPC associée à EM/AM Mise en évidence d'un biomarqueur	Etude pilote prospective observationnelle croisée	66 T 25 DPC 37 DPC + EM =128	vaginal	V4	<u>MB DPC+EM/AM</u> : plus grande diversité α <u>Biomarqueurs de DPC + EM/AM</u> : - Clostridium disporium - Lactobacillus reuteri	une étude croisée ne permet pas d'établir un lien de causalité
Chen C. et al 2017	Lien entre pathologies utérines et MB Identification de biomarqueurs	Etude de cohorte prospective	95	vaginal cervical utérin tubaire CSD	V4-V5	EM/AM associé au MB du CSD (p<0,05) Pas de signature du MB vaginal Signatures dans les trompes (Pseudomonas, Morganella, Sphingobium, Vagococcus) EM + infertilité associée au MB	les témoins ne sont pas sains
Ata B. et al 2019	Corrélation entre EM et MB	Etude de cohorte prospective	14 T 14 C = 28	vaginal cervical intestinal	V3-V4	<u>MB vaginal et EM</u> :  Atopobium + Gardnerella <u>MB cervical</u> :  Gardnerella + Sneathia + Alloprevotella + Escherichia + Shigella + Ureaplasma (p<0,01)  Prevotella <u>MB intestinal et atteintes du colon</u> :  Escherichia + Shigella	- anomalies MB associés à d'autres pathologies - $\neq$ de MB selon la phase du cycle - pas de lien de causalité - pas de $\neq$ de fertilité
Akiyama K. et al 2019	Corrélation MB cervical et EM	Etude clinique comparative	29 T 30 C = 59	cervical	V5-V6	- pas de $\neq$ de MB / cycle  Enterobacteriaceae + Streptococcus - diversité α EM > témoins (p<0,05)	- petite cohorte - pas d'espèce - $\neq$ stades d'EM confondus
Wei W. et al 2020	Corrélation MB génital et EM	Etude clinique comparative	14 T 36 C = 50	vaginal cervical utérin CSD	V4-V5	<u>MB vaginal et EM</u> :  Aerococcus <u>MB cervical et EM</u> :  Vagococcus, Arthobacter, Pseudomonas, Sphingobium, Comamonadaceae, Delftia <u>MB CSD et EM</u> :  Sphingobium Pseudomonadaceae Acinetobacter, Vagococcus, Clostridiales, Pseudomonas	- petite cohorte - pas de témoins sains
Hernandes C. et al 2020	Corrélation entre MB et EM + EM profonde	Etude cas-témoin	18 T 8 C = 21	vaginal utérin lésions péritonéales	V3-V4	<u>MB des lésions</u> :  diversités α (p=0;036), β  Enterococcus, Gardnerella, Pseudomonas, Alshewanella, Ureaplasma, Aerococcus	Petite cohorte
Chen S. et al 2020	Etablir un profil MB en cas De AM/EM	Etude pilote prospective	36 T 32 C = 68	vaginal cervical utérin	V3-V4	 Coriobacteriales, Atopobium, Campylobacter, Ezakiella, Faecalibacterium  métabolisme + expression génétique	petite cohorte

Oishi S. et al 2022	Corrélation EM et MB	Etude de cohorte prospective	18 T 18 C = 36	vaginal utérin kyste ovarien	V1- V2	Pas de signature Pas de $\neq$ selon la sévérité de l'EM	petite cohorte
Shan J. et al 2021	Corrélation MB intestinal et EM Relation entre le MB et les taux d'hormones et de facteurs d'inflammation	Etude cas-témoin	12 T 12 C = 24	intestinal	V3- V4	- ratio B/B chez EM - Actinomycetota, Saccharibacteria, Fusobacteria, Acidobacteria, Prevotella (p<0,05) Tenericutes (p<0,05) - le taux d'E2 avec Blautia et Dorea (p<0,05) - Il-17A avec Bacteroidota et avec Streptococcus et Bifidobacterium (p<0,05) - Il-8 avec Subdoligranulum (p<0,05)	petite cohorte
Huang L. et al 2021	Corrélation entre MB et EM Mise en évidence d'un biomarqueur D'EM	Etude cas-témoin	20 T 21 C = 41	cervical péritonéal intestinal	V4	<u>MB intestinal</u> : de la diversité α : Shannon (p=0,006), Simpson (p=0,013) Lachnospiraceae, Ruminococcus et Eggertella, Eubacterium <u>MB péritoine</u> : diversité α + Pseudomonadaceae, Prevotellaceae, Xanthomonadaceae et L. iners <u>Biomarqueurs</u> : -intestinal : Ruminococcus -péritoine : Pseudomonas	- témoins non sains - petite cohorte
Wessels J. et al 2021	Corrélation MB et EM	Etude prospective Croisée	10 T 14 C = 24	lésions EM	V3- V4	MB lésions péritonéales : diversités α et β Actinomycetota, Streptococcus	- petite cohorte
Svensson A. et al 2020	Corrélation MB et EM (localisation, Symptômes et traitements)	Etude cas-témoin	198 T 66 C = 264	intestinal	V1- V3	de la diversité α chez EM : p=4,5e-5 <u>MB intestinal et EM</u> : Bacteroidota, Clostridia <u>MB et EM ovarienne</u> : Lachnobacterium, Adlercreutzia, Coriobacteriia <u>MB et EM gastro-intestinale</u> : Lactococcus, Prevotella	Pas de témoins sains
Le N. et al 2021	Corrélation entre le métabolisme des oestrogènes, le MB et l'EM Effet d'une thérapie hormonale	Etude cas-témoin	9 T 20 C = 29	vaginal intestinal	V4	ratio B/B Actinomycetota, Bacteroidota, Bacillota, Fusobacteria, Pseudomonodota avec le taux urinaire de métabolites des oestrogènes	pas de distinction des stades d'EM
Lee S.-R. Et al 2021	Corrélation entre translocation bactérienne et endométriome ovarien	Etude cas-témoin	45 T 45 C = 90	péritoine	V3- V4	diversité β (p<0,01) Actinomycetota, Propionibacterium Pseudomonadales, Moraxellaceae, Streptococcus, Pseudomonas, Enhydrobacter	- cas d'EM avancés - pas de témoins sains - pas de lien de causalité
Chang C. et al 2022	Corrélation MB et physiopathologie EM Lien MB et EM profonde et score de douleur Isolement d'un biomarqueur	Etude pilote prospective	10 T 23 C = 33	cervical	V3 V4 V5 V9	Pseudomonodota associée à l'inflammation Bacillota et Actinomycetota, Bacteroidota $\neq$ entre stade I-II et III-IV : profil bactérien dynamique - EM profonde : Prevotella, Streptococcus - altération MB associée à CA125 + douleur + infertilité	petite cohorte

Annexe III : Altération des microbiotes

A : MB intestinal

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Pseudomonodota Atat B. et al 2019 : ↑	Gammaproteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteriaceae	Escherichia Shigella
Actinomycetota Shan J. et al 2021 : ↑ Huang L. et al 2021 : ↑	Coriobacteria	Erggethella	Erggethella	Erggethella
Bacillota Shan J. et al 2021 : ↑ Huang L. et al 2021 : ↓ Svensson A. et al : ↑	Clostridia Bacilli	Eubacteriales Lactobacterales	Lachnospiraceae Oscillospiraceae Streptococcaceae	↑ Blautia ↑ Dorea ↑ Eubacterium ↓ Ruminococcus ↑ Lactococcus
Bacteroidota Shan J. et al 2021 : ↓ Svensson A. et al : ↑	Bacteroidia	Bacteroidales	Prevotellaceae	↑ Prevotella

B : MB vaginal

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce
Pseudomonodota Chen S. et al : 2020 ↑	Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae	Campylobacter	
Actinomycetota Ata B. et al : 2019 ↑ Chen S. et al : 2020 ↑	Coriobacteriia Actinobacteria	Coriobacteriales Bifidobacteriales	Atopobiaceae Bifidobacteriaceae	Atopobium Gardnerella	
Bacillota Perrotta A. R. et al 2019 : ↑ Chao X. et al 2021 : ↑	Tissierellia Clostridia Bacilli	Tissierellales Clostridiales Lactobacillales	Peptoniphilaceae Clostridiaceae Ruminococcaceae Lactobacillaceae	Anaerococcus Clostridium Faecalibacterium Lactobacillus	C. disporium L. reuteri

C : MB cervical

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Pseudomonodota Ata B. et al 2019 : ↑ Wei W. et al 2020 : ↑	Gammaproteobacteria Alphaproteobacteria Betaproteobacteria	Enterobacterales Pseudomonadales Sphingomonadales Burkholderiales	Enterobacteriaceae Pseudomonadaceae Sphingomonadaceae Comamonadaceae	Escherichia Shigella Pseudomonas Sphingobium Delftia
Actinomycetota Ata B. et al 2019 : ↑ Wei W. et al 2020 : ↑ Chang C. et al. 2022 : ↓	Actinobacteria	Bifidobacteriales Actinomycetales	Bifidobacteriaceae Micrococcaceae	Gardnerella Arthobacter
Bacillota Ata B. et al 2019 : ↑ Akiyama K. et al 2019 : ↑ Wei W. et al 2020 : ↑ Chang C. et al. 2022 : ↑	Mollicutes Bacilli	Mycoplasmatales Lactobacillales	Mycoplasmataceae Streptococcaceae Enterococcaceae	Ureaplasma Streptococcus Vagococcus
Bacteroidota Ata B. et al 2019 : ↑ Chang C. et al. 2022 : ↓	Bacteroidia	Bacteroidales	Prevotellaceae	Alloprevotella ↓ Prevotella ↑ Prevotella si EM profonde

D : MB utérin/tubaire

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Pseudomonodota Chen C. et al 2017 : 	Gammaproteobacteria	Pseudomonadales Sphingomonadales Enterobacterales	Pseudomonadaceae Sphingomonadaceae Morganellaceae	Pseudomonas Sphingobium Morganella
Bacillota Chen C. et al 2017 : 	Bacilli	Lactobacillales	Enterococcaceae	Vagococcus

Titre : L'endométriose associée à des anomalies de microbiote : une revue de la littérature

Résumé

Objectif : mettre en évidence et à décrire les anomalies des microbiotes chez les femmes atteintes d'endométriose

Méthode : une revue de littérature basée sur 25 articles, issus de la base de données MEDLINE, comparant les microbiotes intestinal et génital des femmes et rongeurs avec et sans endométriose. Tous types d'articles sont inclus sauf les cas rapportés et, les revues de la littérature. Les données sont compilées dans une synthèse qualitative des preuves.

Résultats : l'endométriose est associée à une diminution de diversité du microbiote intestinal, avec une augmentation du ratio Bacillota/Bacteroidota. Les altérations du microbiote du tractus génital montrent une augmentation de la diversité. Il y a une augmentation des bactéries pathogènes dans différents sites, comme Prevotella, Gardnerella, Enterobacteriaceae, Streptococcus et Ureaplasma. Prevotella semble être liée au stade histologique de l'endométriose mais avec un faible niveau de preuve.

Conclusion : l'interaction hôte-microbiote est impliquée dans la physiopathologie de l'endométriose. Selon les résultats des études incluses, il y a des altérations de microbiote associées à l'endométriose.

Mots-clés : endométriose, microbiote, microbiome, dysbiose, translocation bactérienne

Title : Endometriosis related with microbiota defects : a literature review

Abstract

Objective : to highlight and describe defects of the microbiota in women affected of endometriosis

Method : a literature review based on 25 articles from MEDLINE database comparing gut and genital microbiotes of women and rodents or without endometriosis. All kinds of articles were included except case reports and literature reviews. Data was compiled in a qualitative synthesis of the evidence.

Results : endometriosis is associated with a decreased diversity in the gut microbiota, marked by increased Bacillota/Bacteroidota ratio. Alterations of the genital microbiota lead to an increased diversity. There are increased pathogenic bacteria such as Prevotella, Gardnerella, Enterobacteriaceae, Streptococcus and Ureaplasma. Prevotella may be related to histological stage of endometriosis, but with low evidence.

Conclusion : host microbiota interaction is involved in the physiopathology of endometriosis. According to the studies included, there are defects of microbiotes related to endometriosis.

Key-words : endometriosis, microbiota, microbiome, dysbiosis, bacterial translocation
