

MISE AU POINT/UPDATE

Endométriose : pourquoi se développe-telle ?

A. Béliard, J.M. Foidart et M. Nisolle

Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement et Service de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique, abeliard@chu.ulg.ac.be

RÉSUMÉ : L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante responsable d'une morbidité importante liée notamment aux opérations multiples et aux phénomènes douloureux. De nouvelles données sur les facteurs génétiques, le rôle possible de l'environnement, du système immuni-

taire, de l'inflammation offrent des nouvelles perspectives concernant la physiopathogénie de cette affection permettant ainsi de nouvelles approches thérapeutiques et d'autres voies pour un diagnostic moins invasif que la cœlioscopie exploratrice.

Mots-clés : Endométriose – Système immunitaire – Inflammation – Génétique – Facteurs de l'environnement

Highlights on mechanisms associated with endometriosis development

ABSTRACT: Endometriosis is an estrogen-dependent disorder that can result in substantial morbidity, including multiple operations, and pelvic pain. New findings on the genetics, the possible roles of the environment, the immune

system, and the inflammation have given insight into the pathogenesis of this disorder and serve as the background for new treatments and new diagnostic approach.

Keywords: Endometriosis – Immune system – Inflammation – Genetics – Environmental factors

Introduction

L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante caractérisée par la présence ectopique de tissu de type endométrial principalement au niveau du pelvis et des ovaires induisant de l'infertilité et une symptomatologie douloureuse (dyspareunie profonde, dysménorrhée, douleur pelvienne chronique, dyschésie). Des localisations extra-pelviennes comme le diaphragme, le poumon, les cicatrices d'épisiotomie ou de césarienne sont également décrites. La première description histologique d'une lésion d'endométriose date de 1860 par Von Rokitanski. L'incidence de l'endométriose n'est pas connue avec exactitude. On considère habituellement que 10 à 15 % des femmes en âge de reproduction souffrent de cette affection et 25 à 50 % des femmes infertiles présentent des lésions d'endométriose [15]. L'incidence ne se modifie pas ces dernières années. L'échographie et la résonance magnétique aident au diagnostic cependant la confirmation définitive de la présence d'endométriose requiert une cœlioscopie.

Bien que cette affection soit connue depuis plus d'un siècle, son processus patho-

génique n'est pas encore clairement élucidé et reste controversé. Son origine est probablement multifactorielle. Différentes théories expliquent la physiopathogénie de l'endométriose. Parmi les différentes théories proposées, deux retiennent l'attention : la théorie de l'implantation et la théorie de la métaplasie cœlomique. Selon la théorie de l'implantation décrite par Sampson en 1927, l'endomètre serait le tissu d'origine de l'endométriose [32]. Selon la deuxième théorie, il s'agirait plutôt du mésothélium péritonéal. La théorie la plus largement acceptée est cependant celle de l'implantation : lors des menstruations composées de sang et de cellules endométriales, une partie de ce flux menstruel reflue par les trompes, baigne dans la cavité péritonéale et s'implante au niveau du péritoine. De nombreux arguments cliniques et expérimentaux plaident en faveur de cette théorie. L'endométriose est plus fréquente chez les patientes présentant une obstruction à l'écoulement du flux menstruel suite à une malformation gynécologique ; l'endométriose est principalement localisée au niveau des parties déclives du petit bassin. Cependant, le reflux menstruel est présent chez 76 à 90 % des femmes et la préva-

lence de l'endométriose est plus faible : des facteurs additionnels déterminent donc la susceptibilité à développer de l'endométriose. Des facteurs immunitaires, inflammatoires, d'environnement, génétiques jouent également un rôle [19].

Selon la théorie de la métaplasie cœlomique, le mésothélium péritonéal qui dérive du cœlome, pourrait subir une métaplasie et se transformer en tissu de type endométrial. Cette théorie peut expliquer les rares cas d'endométriose décrits chez les femmes dépourvues d'utérus ou chez les hommes traités avec de fortes doses d'œstrogènes pour un cancer de la prostate. Mais cette théorie présente des faiblesses : tout d'abord la répartition n'est pas uniforme dans le pelvis, pas d'augmentation avec l'âge, la plèvre qui dérive du cœlome ne présente pas de métaplasie.

L'étude de l'endométriose est rendue compliquée par notamment, l'existence de différents types cellulaires (cellules épithéliales, stromales, inflammatoires), et par l'existence de différents types de lésion (péritonéales superficielles, profondes, nodules vésicaux, rectaux, endométriose ovarienne). De plus, il est parfois aussi difficile de différencier les causes et les effets :

les différences entre l'endomètre eutopique entre les patientes sans et avec endométriose, les différences entre l'endomètre eutopique et ectopique sont-elles la cause de cette maladie ou la conséquence d'autres facteurs ?

Bien que l'endométriose puisse être traitée chirurgicalement, des récidives surviennent fréquemment. Ainsi des traitements médicaux tels que les agonistes de la LH-RH, les contraceptifs au long cours sont utilisés. De nombreux nouveaux agents comme les inhibiteurs de l'aromatase, les antagonistes de la progestérone, les immunomodulateurs, sont testés lors d'études cliniques comme traitements pharmacologiques alternatifs [2, 11, 14, 16, 23]. À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie spécifiquement dirigée contre les facteurs physiopathologiques. De plus, il n'existe pas encore de méthodes diagnostiques non invasives. La biologie cellulaire et moléculaire pourrait fournir les réponses pour le développement de nouveaux outils tant diagnostiques que thérapeutiques.

Déficiences du système immunitaire

L'endométriose peut être considérée comme une maladie inflammatoire locale présentant une réponse immunitaire péritonéale aberrante. Les cellules endométriales de patientes atteintes d'endométriose peuvent échapper au processus d'immuno-surveillance et utiliser les mécanismes inflammatoires pour promouvoir leur croissance, l'angiogenèse et la progression de la maladie au sein de la cavité péritonéale [29]. L'altération du système immunitaire peut supporter le développement de l'endométriose et/ou en être la cause. Le système immunitaire péritonéal est un réseau complexe de différents types cellulaires (notamment des macrophages et des lymphocytes) et de leurs produits de sécrétion (facteurs de croissance, cytokines, chimiokines) interagissant de façon autocrine et paracrine. Ainsi un dialogue s'établit entre les composants du système immunitaire et les cellules d'endométriose *via* ces cytokines et facteurs de croissance. Différents types de lymphocytes jouent un rôle. Les lymphocytes T helper de type 1 sont de

puissants inducteurs de l'immunité cellulaire, les lymphocytes T helper de type 2, en revanche, sont impliqués dans la suppression de l'immunité cellulaire. Dans l'endométriose, un déséquilibre est observé avec une activité réduite des lymphocytes T cytotoxiques, des natural killers et des sécrétions des cytokines des lymphocytes Th1. Il existe aussi une production d'auto-anticorps *via* les lymphocytes B [30, 33]. Ceci altère la capacité d'élimination des cellules endométriales ectopiques au sein de la cavité péritonéale.

Rôle de l'inflammation

La prostaglandine E2 exerce de nombreux rôles tant physiologiques que pathologiques et est un facteur important dans le développement de l'endométriose. La PGE2 régule notamment la prolifération cellulaire, exerce un effet anti-apoptotique, intervient dans la suppression immunitaire, et promeut l'angiogenèse lors du développement de l'endométriose [37]. La prostaglandine E2 est issue de l'acide arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénases. La cox-1 est constitutive alors que la cox-2 est induite par de nombreux facteurs pro-inflammatoires comme les cytokines, les interférons. La cox-2 est fortement exprimée dans les tissus endométriosiques. Il en résulte de fortes concentrations péritonéales de PGE2 chez les patientes avec endométriose.

Synthèses des œstrogènes et protection contre l'apoptose

L'endométriose est une maladie œstrogéno-dépendante. Comment les cellules endométriales peuvent-elles survivre en période de menstruation lorsque les œstrogènes ne sont pas produits ? Il a été suggéré que les implants d'endométriose possèdent toutes les protéines de régulation nécessaires pour produire *de novo* des œstrogènes. Une expression aberrante de l'aromatase dans l'endomètre eutopique et ectopique a été reportée par certains auteurs et infirmée par d'autres [13, 20, 22]. L'induction de l'aromatase peut être médiée par la cox-2. La PGE2 seule peut induire *via* l'activation de son récepteur EP2 la synthèse *de novo* d'œstradiol à partir du

cholestérol [34]. Ce fait unique est observé dans les cellules stromales d'endométriose. Les œstrogènes synthétisés vont agir de façon autocrine/paracrine sur les cellules stromales et épithéliales et ainsi les lésions d'endométriose vont éviter l'apoptose et maintenir la prolifération lors des menstruations et la phase proliférative précoce. L'apoptose joue un rôle critique dans le maintien de l'homéostasie tissulaire et représente ainsi la fonction normale permettant d'éliminer les cellules en excès ou dysfonctionnelles. Une apoptose altérée se retrouve dans l'endomètre eutopique et dans l'endométriose jouant probablement un rôle dans la pathogénie de cette maladie [26].

Les œstrogènes produits localement stimulent à leur tour la production de PGE2 *via* l'augmentation de l'expression de la cox-2. Ainsi une boucle positive se développe entre les deux systèmes (aromatase et E2 et cyclooxygénase et PGE2). Une autre anomalie rencontrée dans l'endométriose est le déficit d'expression de la 17 β hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II empêchant ainsi l'inactivation de l'œstradiol en œstrone [6]. Ces aberrations moléculaires augmentent les concentrations locales en œstradiol et en PGE2. L'effet mitogénique de l'œstradiol est médié, ensuite, par des facteurs de croissance peptidiques comme le FGF, le EGF, le VEGF. L'expression du FGF peut ainsi être induite de façon œstrogéno-dépendante mais peut aussi être stimulée par PGE2 *via* son récepteur EP3 [10].

Protection contre la phagocytose

Les cellules endométriales qui refluent devraient normalement être éliminées par phagocytose *via* les macrophages péritonéaux. Lors du développement de l'endométriose, les cellules immunitaires sont recrutées dans la cavité péritonéale suite à l'inflammation. Les macrophages sont les cellules immunitaires prédominantes. La fonction phagocytaire des macrophages se fait tout d'abord *via* la sécrétion et l'activation de MMP-9 qui va digérer les fragments tissulaires en plus petites entités. Ensuite les scavenger récepteurs (CD36) sont exprimés sur les macrophages pour augmenter la capture et la dégradation des dé-

bris cellulaires. PGE2 inhibe la phagocytose des macrophages péritonéaux en supprimant l'expression de MMP-9 *via* l'inhibition du promoteur de la MMP-9. De plus PGE2 inhibe l'expression de CD36 dans les macrophages [9].

Angiogenèse

L'établissement d'un apport vasculaire adéquat est un pré requis pour la survie des cellules endométriales ectopiques afin d'assurer l'apport des nutriments, des facteurs de croissance, de l'oxygène. PGE2 peut induire la prolifération des cellules endothéliales *via* l'expression de VEGF soit directement soit indirectement *via* les œstrogènes.

Ainsi, PGE2 constitue une cible de choix dans le traitement de l'endométriose. Les cox inhibiteurs ont une demi-vie courte et les AINS ont des effets indésirables à long terme. Donc supprimer la production de PGE2 *via* l'inhibition des enzymes responsables de sa synthèse n'est pas une option. Une autre possibilité serait de bloquer les récepteurs EP2 EP3.

Facteurs génétiques

La constatation d'un excès de cas d'une maladie donnée, dans une même famille, fait suspecter une possible prédisposition génétique. Il est couramment admis qu'une femme apparentée à une patiente atteinte d'endométriose a un risque plus élevé de développer elle-même la maladie. Ce risque est évalué autour de 6 pour une sœur et de 8 pour la mère. Il existe cependant des biais dans les résultats : par exemple le fait qu'un membre de la famille soit diagnostiqué pour la maladie incite les autres membres de la famille à consulter. Les études de population sont ainsi utiles comme les études effectuées en Islande. Les études de jumeaux sont aussi intéressantes montrant une excellente concordance de la maladie pour les vrais jumeaux [5, 28]. L'endométriose résulterait de l'atteinte multiple de gènes cibles. L'atteinte initiale peut être héritée ou acquise. La base génétique semble être complexe. Des cartographies génétiques semblent montrer l'implication du chromosome 7 [31]. Les études d'expression génique à l'aide de micro-array ont

identifié plusieurs familles de gènes candidats qui peuvent être régulé différemment dans l'endométriose. Parmi ces familles on retrouve les gènes impliqués dans l'inflammation, la régulation des hormones stéroïdes, le métabolisme, la biosynthèse, la détoxification, la fonction vasculaire, le remodelage tissulaire. Cependant, ces études ont été effectués sur un petit nombre de cas, donnent parfois des résultats contradictoires.

Intérêt des micro-ARNs

Les micro-ARN sont de petites séquences non codantes d'ARN simple brin (21 à 24 nucléotides) impliqués dans la régulation d'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel qui se lient à l'ARN messager. Les mi-ARN sont impliqués dans la croissance, la différenciation cellulaire, l'apoptose, le métabolisme, etc. Des mi-ARNs dérégulés semblent être à l'origine directement ou indirectement de tumeurs. Ils semblent être prometteurs comme marqueur diagnostique et pronostique de certains cancers. Dans le cas du cancer de l'ovaire, une forte corrélation a été démontrée entre les profils de mi-ARNs sériques et tissulaires, suggérant que les mi-ARNs pourraient être sécrétés dans le sang circulant. Les profils d'expression de mi-ARNs ont été étudiés dans l'endomètre eutopique et ectopique. Grâce à des techniques de bioinformatique et de microarray, des voies moléculaires associées à des mi-ARNs impliquées dans la physiopathologie de l'endométriose ont été identifiées comme l'hypoxie, l'inflammation, la réparation tissulaire, les voies de régulation du TGF bêta, la croissance cellulaire, la prolifération, l'apoptose, le remodelage de la matrice extracellulaire et l'angiogenèse [35].

Le but est de trouver de nouveaux candidats comme marqueurs diagnostiques et thérapeutiques comme pour les cancers par exemple en établissant un profil de mi-RNA au niveau de l'endomètre eutopique afin de différencier les patientes avec et sans endométriose. Si les mi-ARNs associés à l'endométriose pouvaient être identifiés dans le sérum, un test sanguin non invasif pourrait être développé pour diagnostiquer cette affection.

Modifications épigénétiques

La double hélice d'ADN est enroulée autour des histones. Des modifications épigénétiques (comme une hyperméthylation de l'ADN par exemple) intéressent entre autres les modifications au niveau des queues des histones qui perturbent ainsi l'enroulement de l'ADN et par conséquent la disponibilité de certains gènes pour la transcription sans que la séquence d'ADN ne soit modifiée. Ces altérations épigénétiques sont transmissibles au cours des mitoses. Par exemple dans le cas de l'endométriose, des modifications épigénétiques sont mises en évidence au niveau de promoteurs de gènes clés intervenant dans le développement de l'endométriose comme le CYP19A1, PR, l'aromatase. On peut dès lors suggérer la transmission par les parents d'altération de l'endomètre qui prédisposent au développement de l'endométriose en plus du polymorphisme génétique [25]. Les modifications épigénétiques sont intéressantes parce qu'elles sont suffisamment stables pour servir de biomarqueur et qu'il existe de nombreuses techniques pour mesurer la méthylation de l'ADN dans les échantillons cliniques.

Rôle des cellules souches

Les cellules souches que l'on peut observer sont appelées cellules souches adultes ou cellules souches tissu-spécifique. Elles correspondent à des cellules souches non différenciées présentes après la vie embryonnaire. Elles sont capables d'auto-renouvellement *via* une division indéfinie produisant deux cellules filles identiques indifférenciées ou peuvent se diviser de façon asymétrique produisant une cellule fille identique et une cellule fille plus différenciée ou produire deux cellules progénitrices qui vont se différencier. Elles peuvent être dans un état quiescent. Elles participent à la reconstruction tissulaire et à la différenciation en différentes lignées cellulaires. Une niche est nécessaire pour que ces cellules souches adultes puissent se différencier. L'endomètre humain possède des propriétés cycliques uniques de régénération et de desquamation tissulaire sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone au cours de la vie de repro-

duction de la femme. Le flux rétrograde et l'implantation ectopique entraînent le développement de l'endométriose. Ces propriétés uniques de l'endomètre humain de régénération eutopique et ectopique suggèrent l'existence de cellules souches/progénitrices dans l'endomètre. L'hypothèse a été émise que l'endomètre contient un pool de cellules souches multipotentes dans la couche basale profonde capables de produire cycliquement des cellules progénitrices, lesquelles vont se différencier ensuite en les différents composants endométriaux (cellules épithéliales, cellules stromales, cellules vasculaires, cellules immunitaires). Cependant ces cellules progénitrices ont également été mises en évidence dans la couche fonctionnelle de l'endomètre au niveau de l'endothélium. Ces cellules seraient issues de la moelle osseuse et résideraient au niveau de la paroi vasculaire ou péri-vasculaire tant de la couche basale que de la couche fonctionnelle de l'endomètre. Elles seraient ainsi présentes dans le flux menstruel et peuvent s'implanter de façon ectopique. Les cellules souches restant au niveau de l'endomètre participent quant à elles à la régénération de l'endomètre au niveau eutopique. Certains auteurs ont montré la possibilité de reconstruire un endomètre, après isolation des cellules souches/progénitrices endométriales humaines et transplantation de celles-ci à des souris immunodéficientes. Le taux d'efficacité est de 8 %. Cette efficacité réduite est probablement liée à l'absence de « niche » procurée par les autres composants endométriaux ainsi que l'absence de facteurs locaux. Ainsi lorsqu'une population mixte de cellules souches et de cellules endométriales est greffée, on observe 100 % d'efficacité [8, 17, 24].

Influence de l'environnement

Les humains et les animaux sont exposés quotidiennement à des polluants chimiques. Certains sont persistants, ont une longue demi-vie et s'accumulent dans l'environnement, parfois même dans les êtres vivants et peuvent avoir une influence sur la gestation, les enfants et les adultes. Une analyse récente a montré la présence de multiples polluants au niveau du sang de cordon ombilical. Tout le monde n'est pas

soumis aux mêmes polluants mais personne n'est soumis à aucun polluant. Le TCDD (tétrachlorodibenzo dioxine) est considéré comme le polluant d'environnement le plus toxique. Les PCB (biphényle polychlorés) ont une activité biologique toxique similaire au TCDD. Ils peuvent altérer la fonction de reproduction. Ils ont été interdits dans les années '70 mais persistent dans les sols, l'air, l'eau. Ils s'accumulent dans le tissu graisseux des poissons, des volailles, certains animaux. L'exposition humaine continue donc *via* la consommation alimentaire. Le TCDD et PCB sont des polluants organiques considérés comme des perturbateurs endocriniens. Ceux-ci comprennent également divers pesticides (insecticides chlorés, imidazoles, triazoles), des composants chimiques comme le bisphénol A, les parabènes contenus dans les écrans solaires, les phtalates [7].

Les études cherchant à démontrer le rôle des TCDD et PCB dans l'endométriose ont des résultats contradictoires. Le TCDD augmente cependant la sécrétion des enzymes protéolytiques et active les gènes des cytokines pro-inflammatoires [4]. Une étude italienne a suggéré pour la première fois que les phtalates pourraient également jouer un rôle dans le développement de l'endométriose [12]. Il n'existe pas de données, actuellement impliquant les phyto-œstrogènes comme les isoflavones ou les flavanones dans l'endométriose. Les métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) sont également considérés comme des perturbateurs endocriniens : le plomb et le mercure ont un effet anti-œstrogénique et le cadmium a des effets œstrogéniques. Les sources de contamination sont la peinture, le sol contaminé, la poussière et l'eau pour le plomb, la consommation de poisson, la pollution de l'air, les amalgames dentaires pour le mercure, la fumée de cigarette, la pollution de l'air, la nourriture contaminée pour le cadmium. Certaines études de population suggèrent une association entre le cadmium et l'endométriose [21]. Les toxiques de l'environnement et les métaux lourds interfèrent aussi avec le métabolisme de l'oxygène et augmentent les radicaux libres lesquels peuvent altérer l'ADN [18]. Chez les patients présentant de l'endométriose, l'endomètre

montre une expression altérée des enzymes impliqués dans les mécanismes de défense contre le stress oxydatif (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase). Les facteurs pro-oxydants peuvent moduler la sévérité et la dynamique de progression de la maladie endométriosique [27]. Les radicaux libres ont aussi été impliqués dans l'infertilité associée avec l'endométriose [3].

Intérêt de la neurogenèse endométriale

La détection des fibres nerveuses au sein de l'endomètre eutopique pourrait aider au diagnostic de l'endométriose. Une biopsie endométriale est certainement moins invasive qu'une coelioscopie considérée, actuellement, comme le gold standard dans le diagnostic de cette affection. La couche fonctionnelle de l'endomètre de femmes souffrant d'endométriose possède de petites fibres nerveuses sensibles non myélinisées [36]. Une étude pilote a analysé des fibres nerveuses à l'aide de techniques d'immuno-histochimie avec une spécificité de 83 %, une sensibilité de 98 %, une valeur prédictive positive de 91 %, et une valeur prédictive négative de 96 %. Ces résultats indiquent que le diagnostic d'endométriose serait manqué, lors d'une biopsie endométriale négative, chez 1 % des femmes. La densité de fibres nerveuses détectée lors des biopsies d'endomètre ne diffère pas selon le stade d'endométriose, la qualité du prélèvement ou la phase du cycle menstruel [1].

Conclusions

La physiopathogénie de l'endométriose est un défi depuis de très nombreuses années. Les études récentes sur les mécanismes impliqués dans le développement de cette maladie se focalisent entre autre sur la mise en évidence de nouveaux marqueurs biologiques ou moléculaires tant dans l'endomètre eutopique que dans liquide péritonéal ou le sang circulant. Elles ouvrent ainsi de nouvelles possibilités pour établir un diagnostic plus précoce de l'endométriose et ainsi limiter les conséquences délétères associées à un diagnostic tardif. Ces futurs marqueurs nous aideront aussi pour

la prise en charge des patientes infertiles et/ou souffrant de douleurs pelviennes chroniques chez lesquelles des signes d'endométriose ne sont pas mis en évidence par les techniques d'imagerie classique. De plus de nouvelles cibles thérapeutiques originales pourraient être développées grâce à la compréhension de processus biologiques.

Références

- Al Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. (2009) Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod* 24(12): 3019-24
- Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M (2007) Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol* 14(1): 54-8
- Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creatas G (2009) The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol* 25(2): 75-81
- Bellelis P, Podgaec S, Abrao MS (2011) Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 57(4): 448-52
- Borghese B, Vaiman D, de Ziegler D, Chapron C (2010) [Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 39(3): 196-207
- Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. (2010) 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 28(1): 44-50
- Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M (2008) Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update* 14(1): 59-72
- Chan RW, Schwab KE, Gargett CE (2004) Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 70(6): 1738-50
- Chuang PC, Lin YJ, Wu MH, Wing LY, Shoji Y, Tsai SJ (2010) Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis. *Am J Pathol* 176(2): 850-60
- Chuang PC, Sun HS, Chen TM, Tsai SJ (2006) Prostaglandin E2 induces fibroblast growth factor 9 via EP3-dependent protein kinase Cdelta and Elk-1 signaling. *Mol Cell Biol* 26(22): 8281-92
- Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 26(3): 423-38
- Cobellis L, Latini G, De Felice C, et al. (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 18(7): 1512-5
- Colette S, Lousse JC, Defrere S, et al. (2009) Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod* 24(9): 2133-41
- Creus M, Fabregues F, Carmona F, del Pino M, Manau D, Balasch J (2008) Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. *Hum Reprod* 23(8): 1910-6
- Eskenazi B, Warner ML (1997) Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24(2): 235-58
- Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V (2011) Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 9: 89
- Gargett CE, Masuda H (2010) Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod* 16(11): 818-34
- Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG (2006) Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online* 13(1): 126-34
- Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Ossteen KG (2011) Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol* 7(5): 611-26
- Hudelist G, Czerwenka K, Keckstein J, et al. (2007) Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in eutopic and ectopic endometrium: evidence for unbalanced estradiol production in endometriosis. *Reprod Sci* 14(8): 798-805
- Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM (2008) The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Hum Reprod* 23(3): 679-87
- Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, et al. (2008) Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 89(2): 301-10
- Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G (2012) Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD007677
- Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, et al. (2010) Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS One* 5(4): e10387
- Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, et al. (2011) Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaecol Res* 37(7): 683-95
- Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Nara-hara H (2009) Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Histol Histopathol* 24(9): 1181-92
- Ngo C, Chereau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F (2009) Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol* 175(1): 225-34
- Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R (2010) Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol* 8: 85
- Olovsson M (2011) Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol* 66 (Suppl 1): 101-4
- Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y (2011) Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 65(1): 1-10
- Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, et al. (2011) Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 43(1): 51-4
- Sampson JA (1927) Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 3(2): 93-110
- Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z (2011) Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem* 18(2): 200-8
- Sun HS, Hsiao KY, Hsu CC, Wu MH, Tsai SJ (2003) Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *Endocrinology* 144(9): 3934-42
- Teague EM, Print CG, Hull ML (2010) The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update* 16(2): 142-65
- Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS (2006) Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 21(11): 3001-7
- Wu MH, Lu CW, Chuang PC, Tsai SJ (2010) Prostaglandin E2: the master of endometriosis? *Exp Biol Med (Maywood)* 235(6): 668-77