

10<sup>e</sup> JOURNÉES



26 & 27

SEPTEMBRE

2025

HÔPITAL PARIS SAINT-JOSEPH

DE FORMATION DU CENTRE DE L'ENDOMÉTRIOSE

DE L'HÔPITAL PARIS SAINT-JOSEPH ET DE RESENDO, RÉSEAU VILLE HÔPITAL ENDOMÉTRIOSE

# Mécanismes fondamentaux de la dyscontractilité



Université  
Paris Cité

Nicolas Chevalier

Chargé de recherche CNRS



Laboratoire Matière Système Complexes

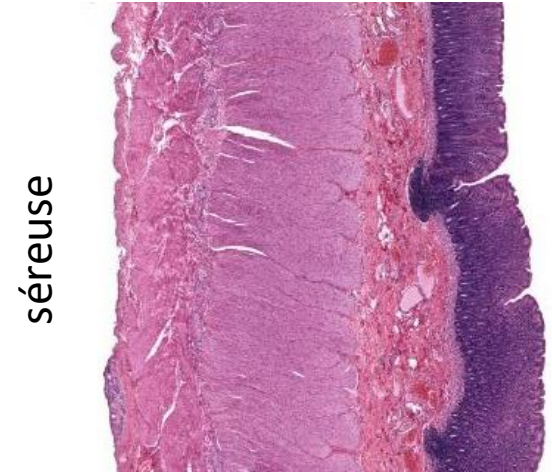
<http://nicochevalier.net> nicolas.chevalier@u-paris.fr



# Le myomètre, muscle lisse le plus épais du corps humain

Colon

*Fonction primaire d'éjection solide*

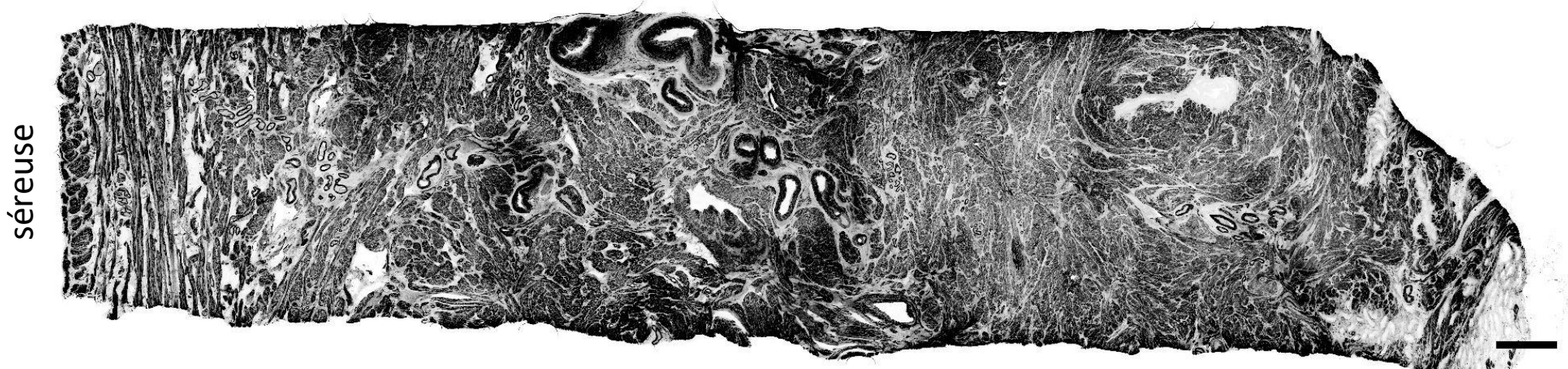


séreuse

épithélium

0.3 cm

Myomètre



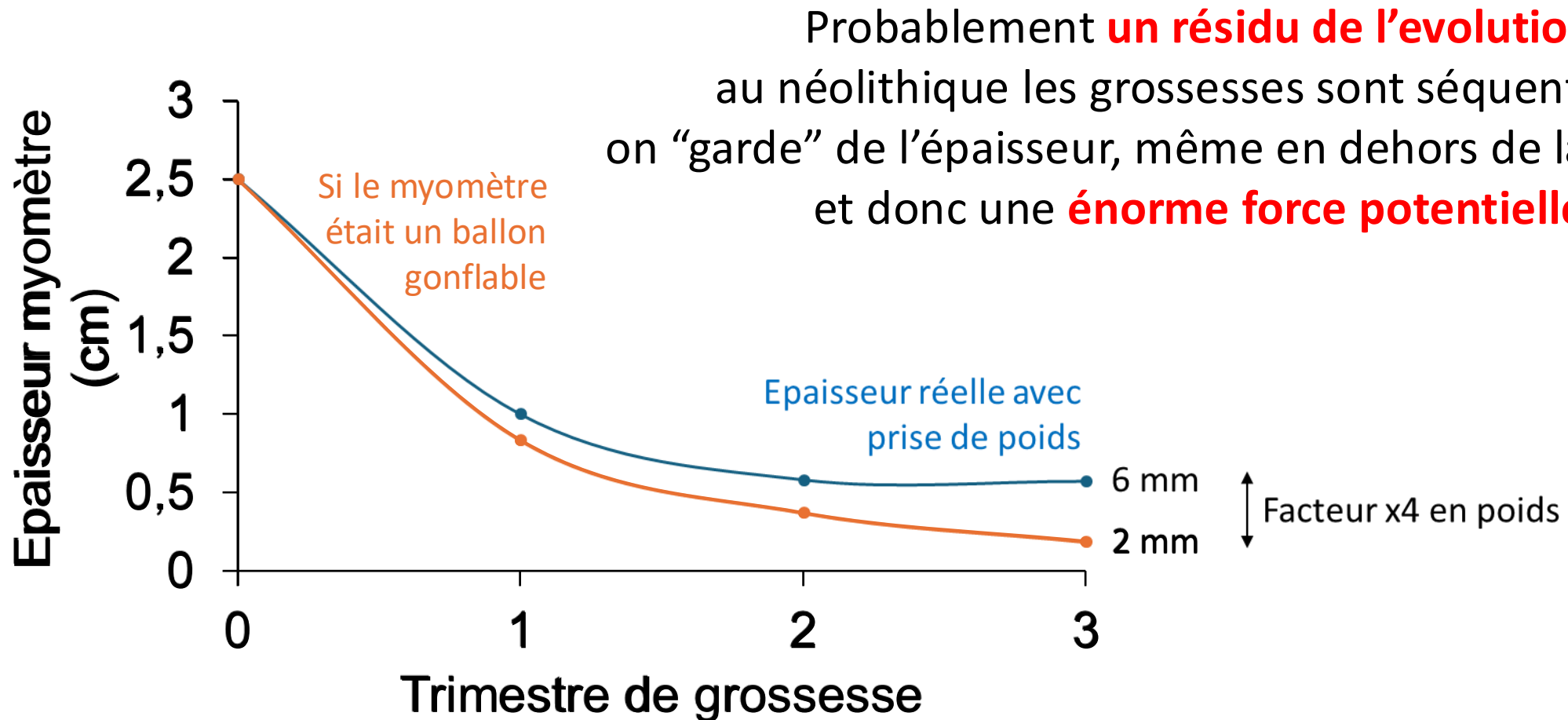
séreuse

épithélium

2.5 cm !

# Pourquoi le muscle utérin est-il si épais ?

*Amincissement au cours de la grossesse et fonction « d'éjection solide »: le bébé*



# Le myomètre est contractile en dehors de la grossesse: méthodes de mesure début XXème siècle

## Hystéro-salpingographie

ὕστέρα = matrice  
salpinx = trompette

Carey, 1914

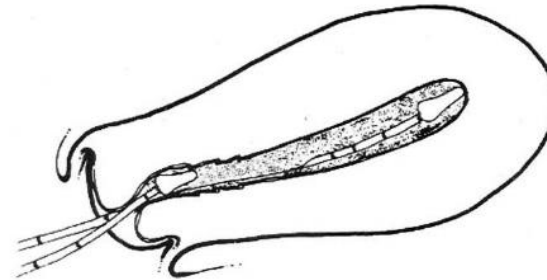


Mesure les flux liquides dans la lumière utérine

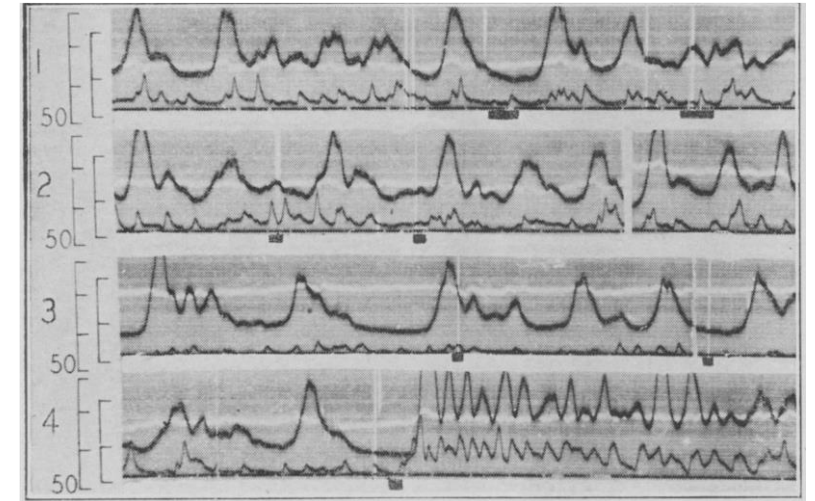
## Manométrie



Chassar Moir, 1934



Cathéter de pression intra-utérin  
(Bulletti et al., 20002)



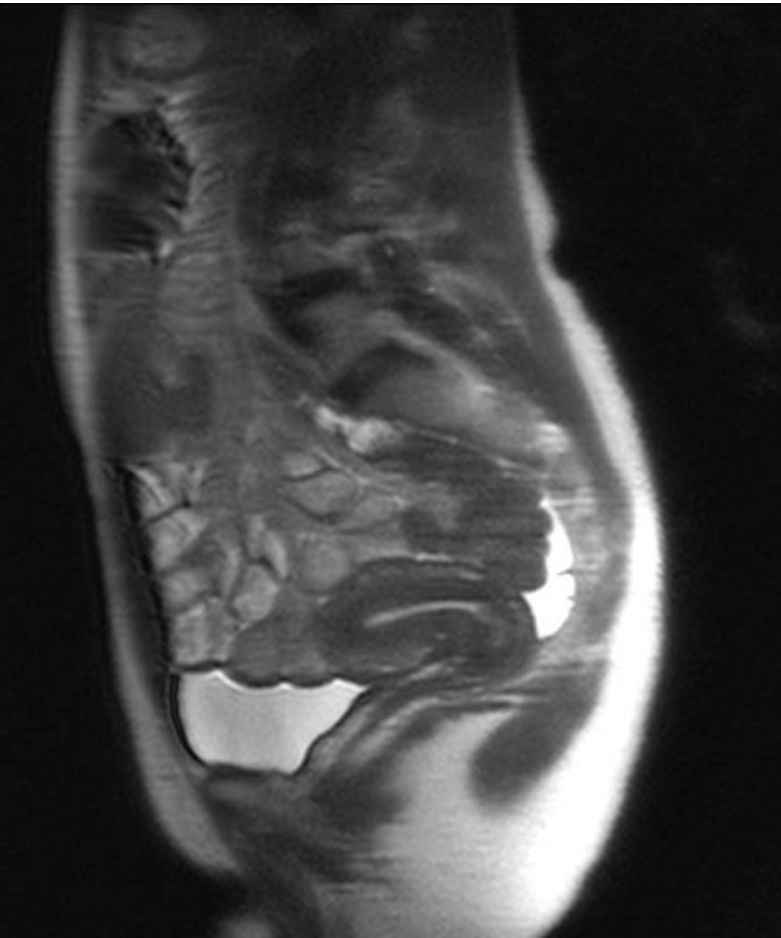
Woodbury, 1947

Mesure les pressions pics & basales intra-utérines (mmHg)

# Méthodes de mesure des contractions utérines: fin XXème

IRM

Hricak, 1983



*Courtesy Julie Pujol, GE Healthcare*

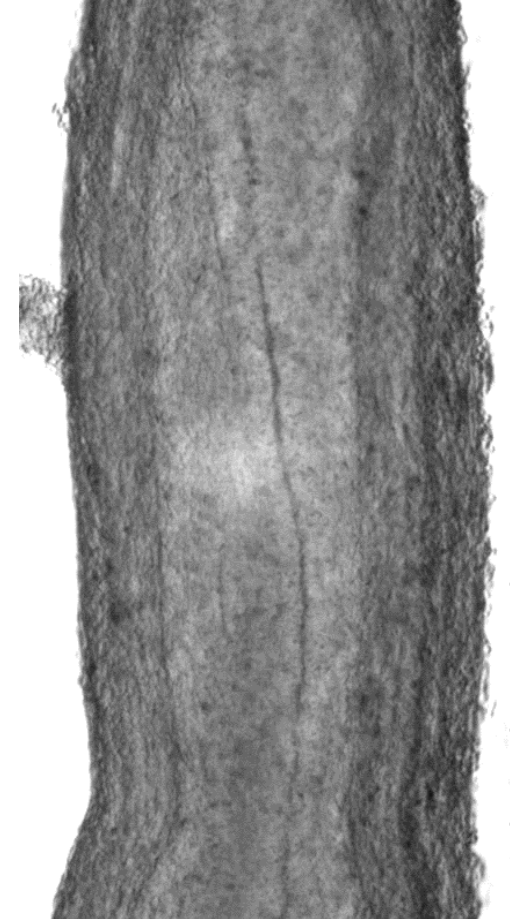
TVUS: Ultrasonographie transvaginal

Birnholz, 1984



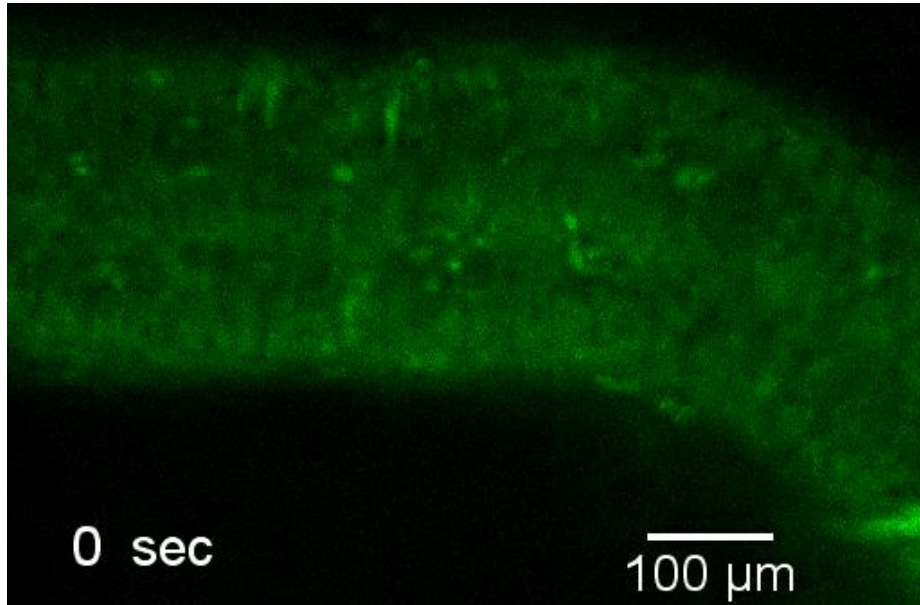
*B. Moliner et al., Fert. Ster., 4D ultrasound*

Péristaltisme, comme dans l'intestin

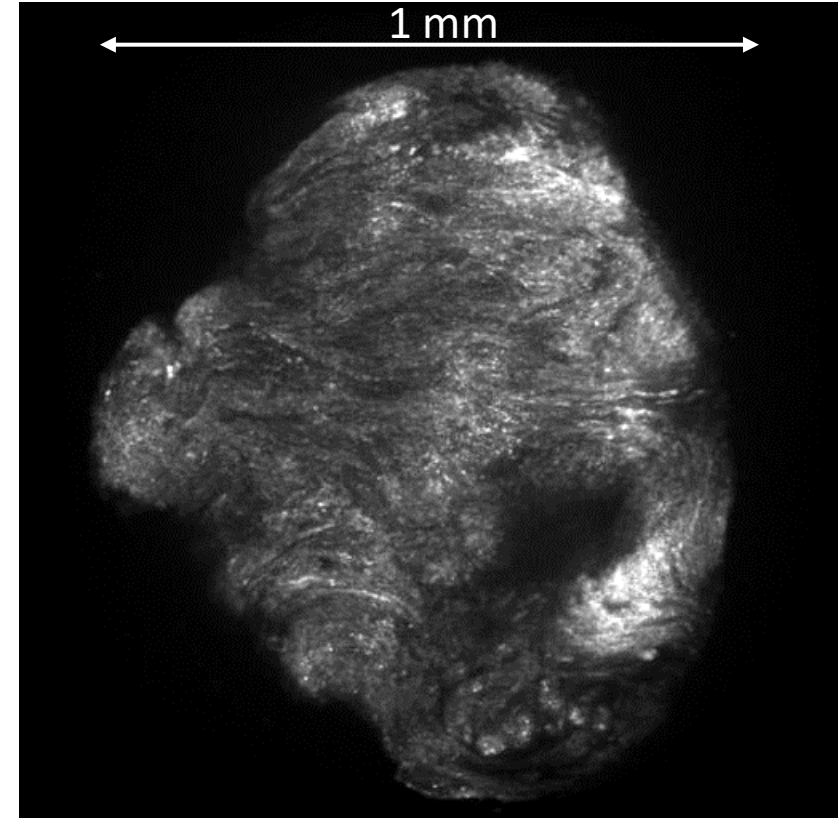


*N. Chevalier et al., PLOSONe 2017*

# Les ondes contractiles sont dues à une onde électrique de calcium sous-jacente



Intestin de souris, sonde  $\text{Ca}^{2+}$  génétiquement encodée



Myomètre humain, sonde  $\text{Ca}^{2+}$  Fluo4AM



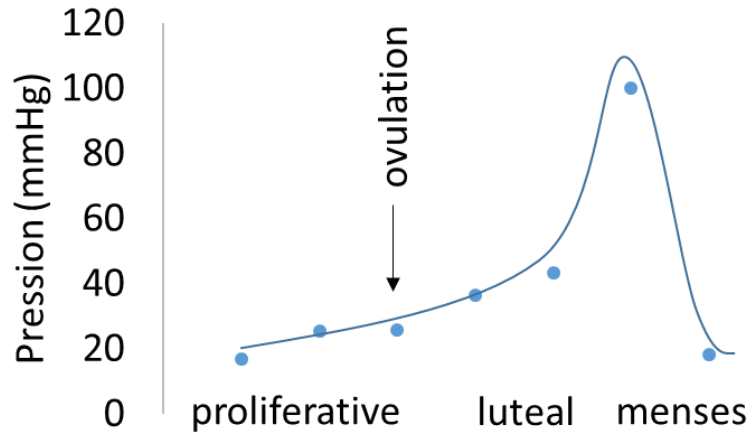
→ « Propagation dans un milieu excitable » =  
des dominos , mais qui peuvent se relever tout seul

# Comparaison des méthodes

Caractéristique	Hystero salpingo	Manométrie	IRM	TVUS
Fréquence (cpm)	?	✓	✓	✓
Amplitude (mmHg)	?	✓	X	X
Direction & vitesses onde	?	X	✓	✓
Analyse	?	facile	complexe	complexe
Invasivité	Intra-utérin + rayons X	Intra-utérin	✓	✓
Plus	Flux liquide	Seule à donner la pression !	Information anatomique riche: lésion ectopique/utérine etc.	

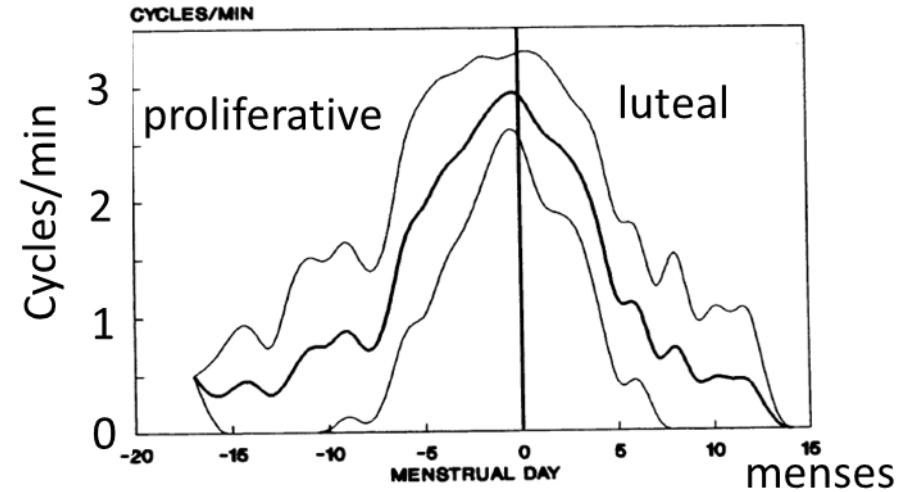
# Principales caractéristiques du péristaltisme utérin: femme saine

## Pression



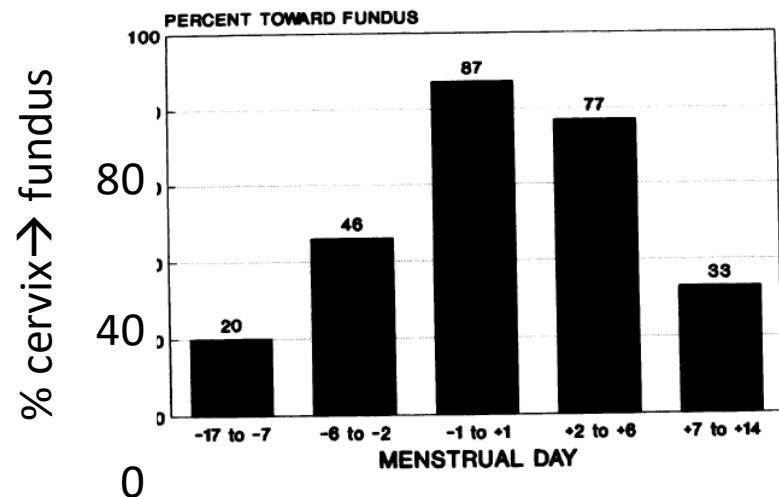
*Bulletti et al. 2000,  
Lund et al. 1985*

## Fréquence



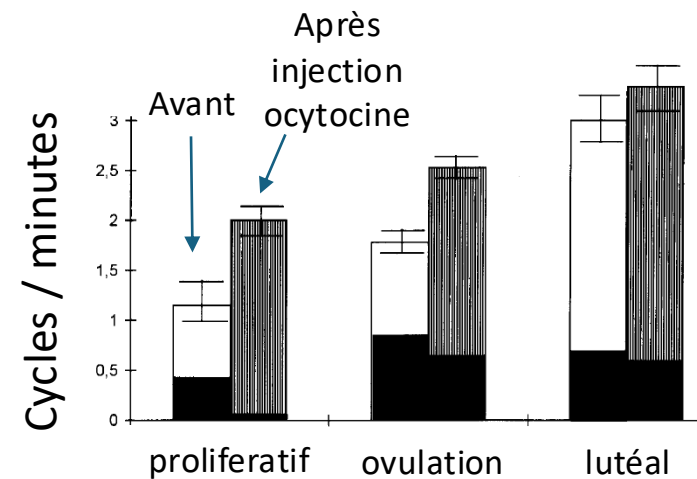
*Lyons et al., Fert.  
Ster. 1991*

## Directionnalité



*Lyons et al., Fert.  
Ster. 1991*

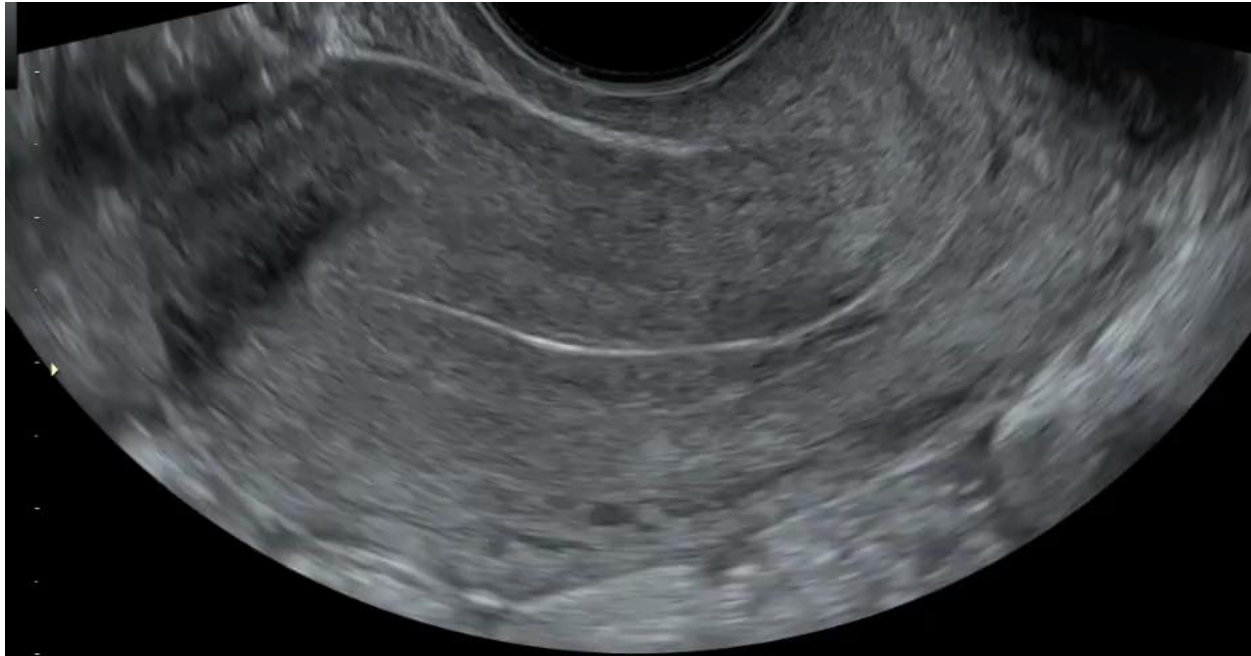
## Hormono-dépendance



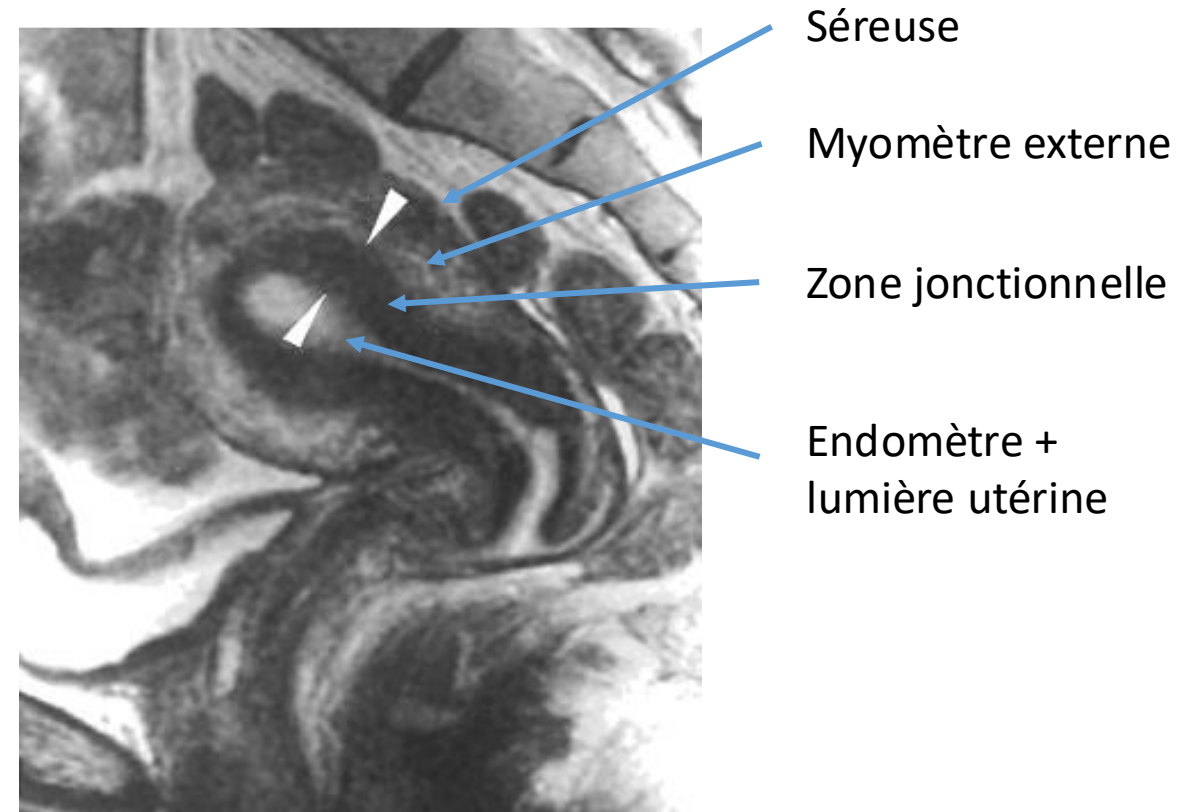
*Kunz et al., 1998  
Human Reprod.*

# Seul le myomètre interne se contracte dans l'utérus non-gravide

Femme saine, accéléré x10, ultra-son  
*@ Justine Robin & Hôpital Cochin*



Le myomètre interne correspond à une région de faible intensité en IRM, la **zone jonctionnelle**



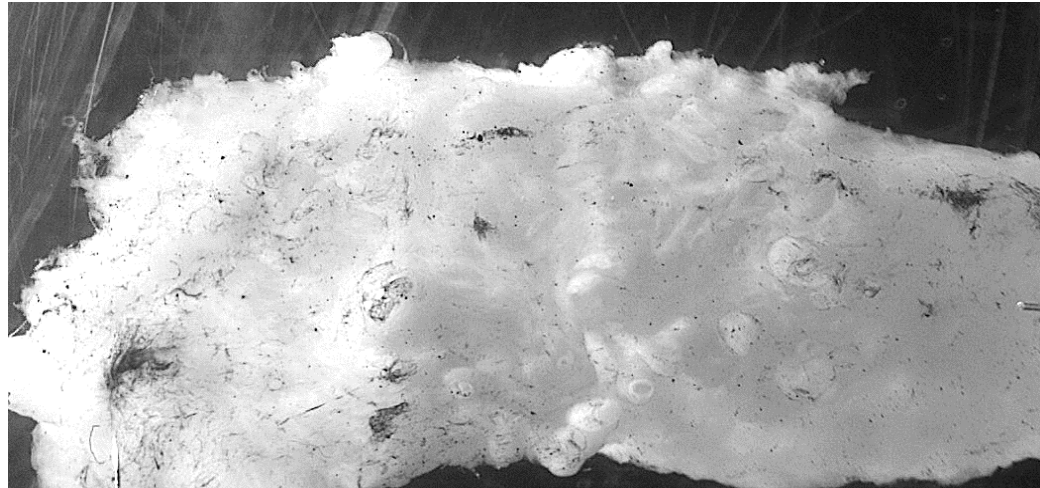
T2 weighted MRI

# Mais quand on prend une tranche uterine ex-vivo, tout se contracte

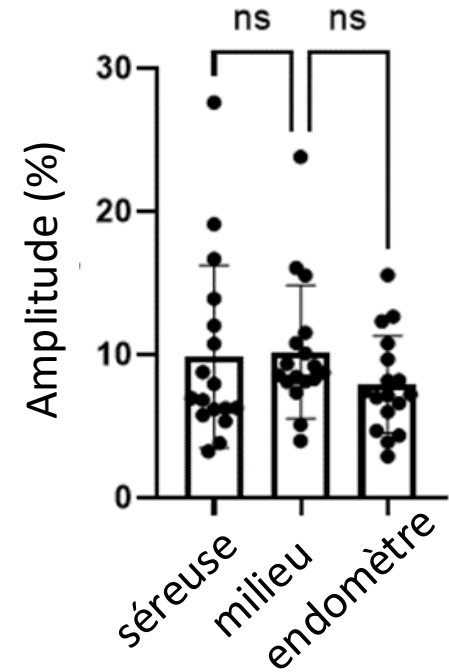
Travail d'Emilie Huon, doctorante, soutenu par la Fondation Recherche Endométriose



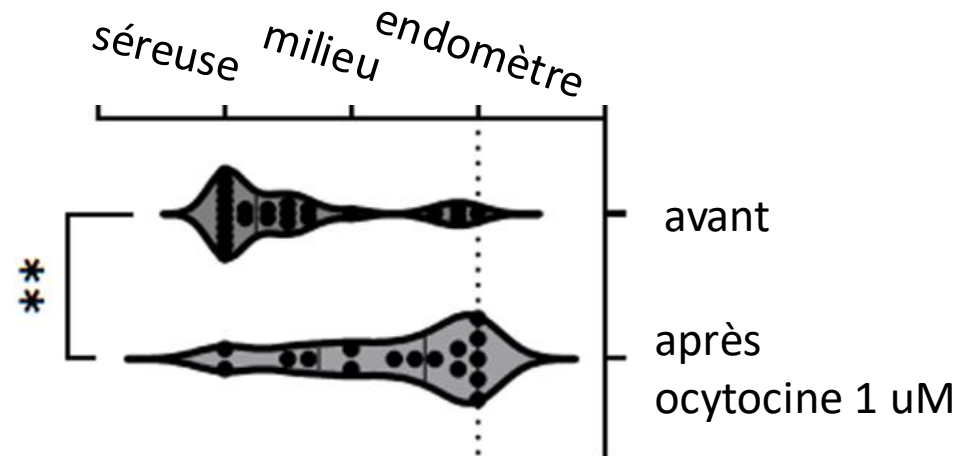
Séreuse



Endomètre



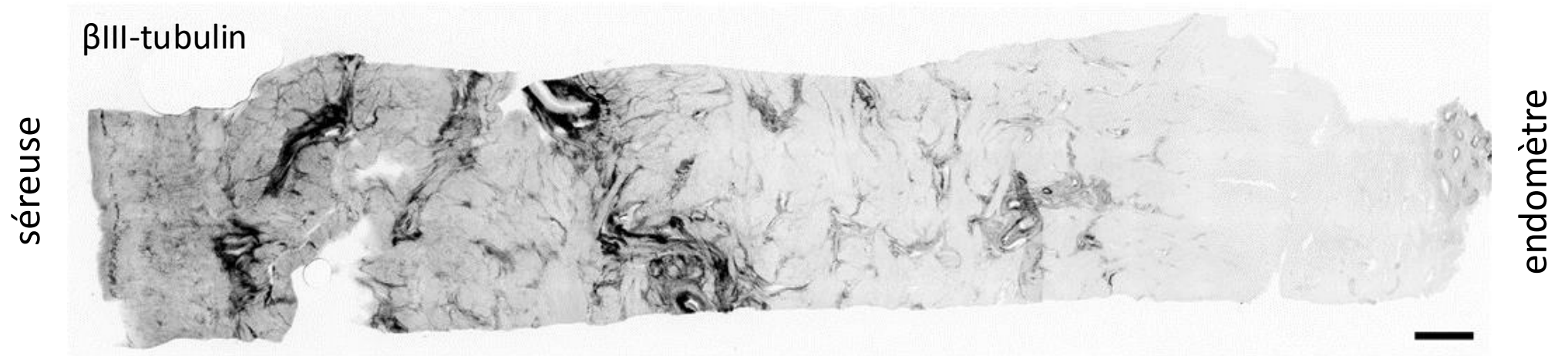
Le site d'origine des ondes contractiles et donc leur direction peut-être modifié hormonalement:



# Pourquoi le myomètre externe ne se contracte t-il pas in-vivo ?

Innervation centripète du myomètre.

*Hypothèse: ces fibres sont inhibitrices (e.g. NOS)*



Activité myogénique



Ex-vivo

Activité nerveuse  
inhibitrice



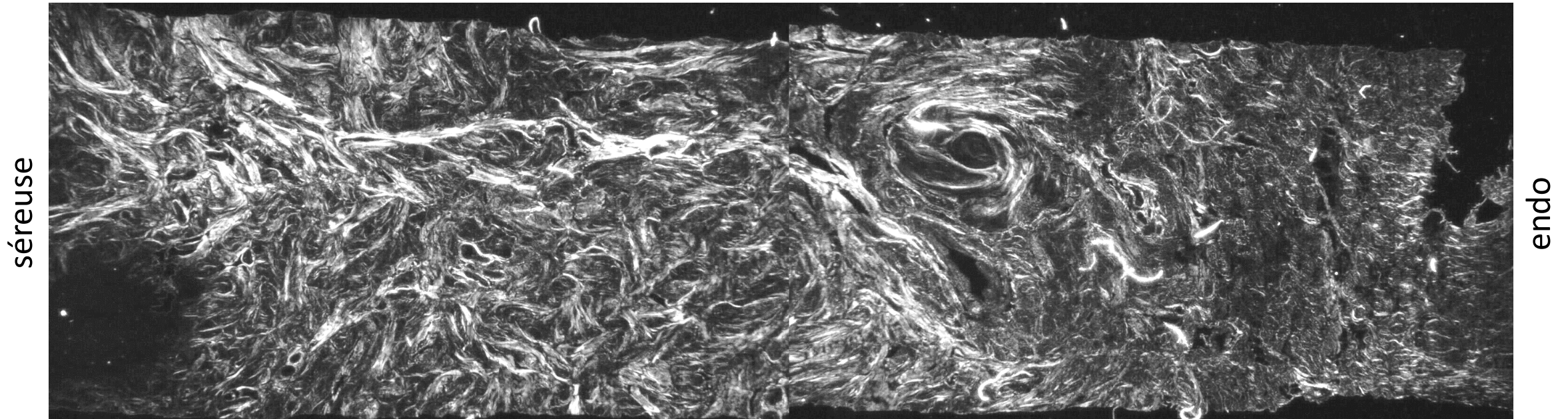
Activité contractile  
résultante



In-vivo

# A quoi correspond histologiquement la zone jonctionnelle ?

L'organisation du muscle utérin: un débat de 1900 – aujourd'hui



Myomètre aux polariseurs croisés

Wetzstein & Wagner 1964 : *“Es fehlt im Verlaufe der Muskelfasern jede Gesetzlichkeit”*

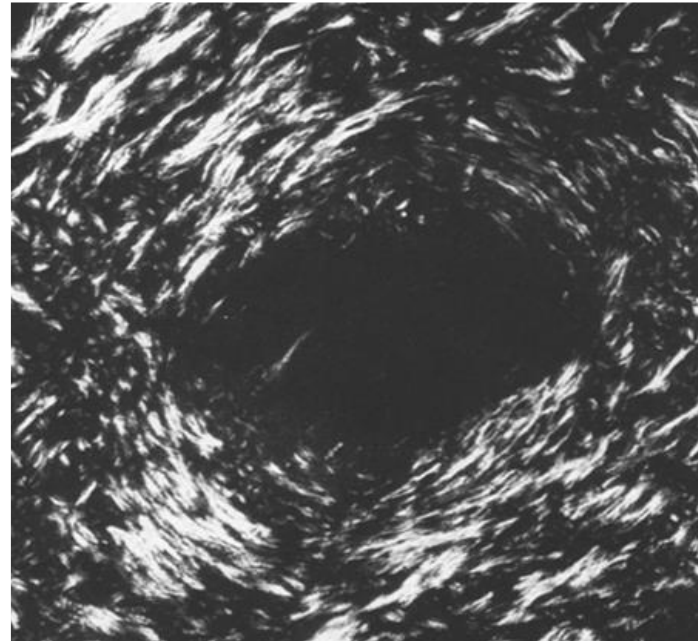
→ **pas d'ordre dans l'organisation des fibres**

# La perfection de l'organisation utérine suivant Goertler

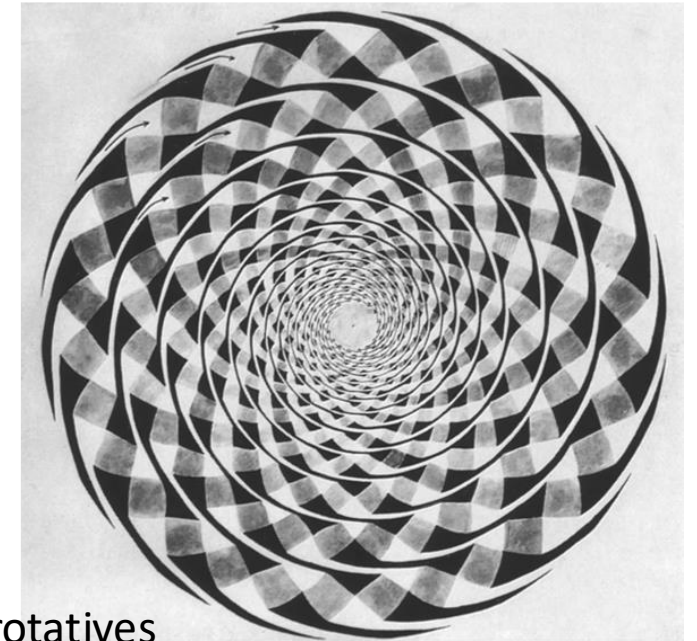


Kurt Goertler,  
Instituteur &  
anatomopathologiste

1968 : *“La nature ne peut échapper aux lois de la mécanique. Elle construit ses formes selon un principe d'économie. »*



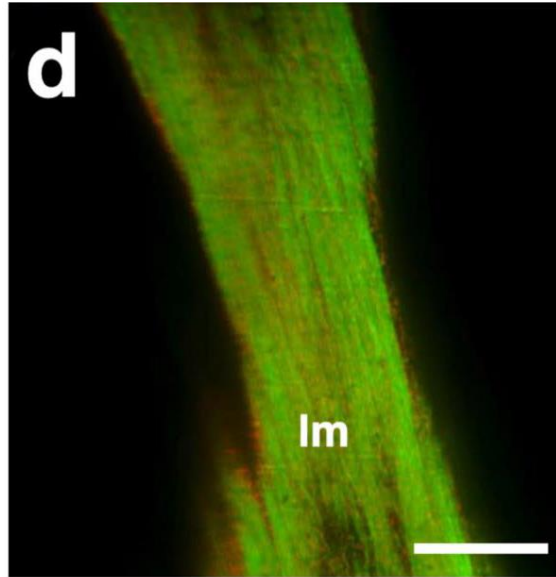
Coupe transverse  
Polariseurs croisés



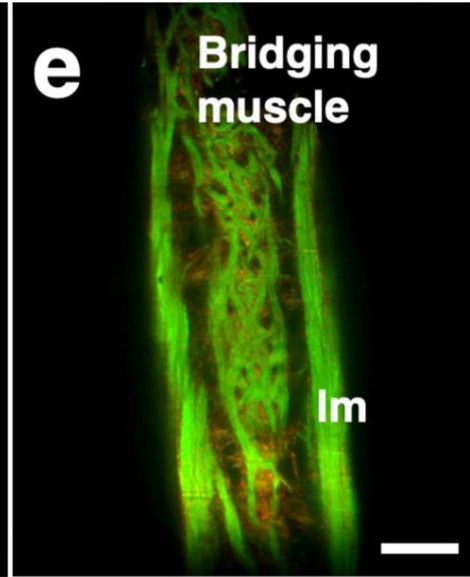
Spirales  
Contra-rotatives

# Consensus aujourd'hui: une partie est en spirale

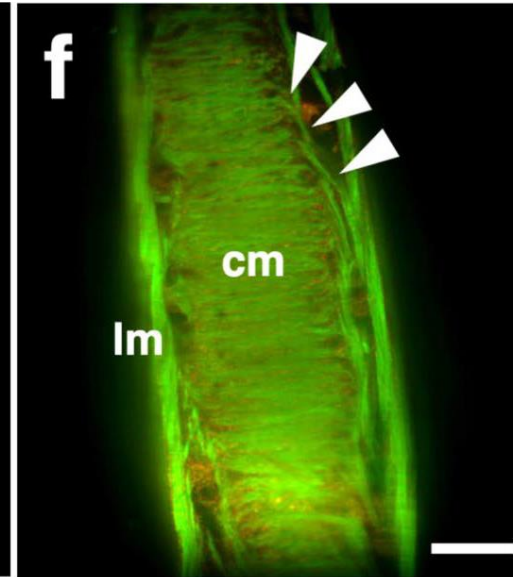
Corne utérine de **souris**



A l'extérieur : longitudinal



Au milieu : spirales

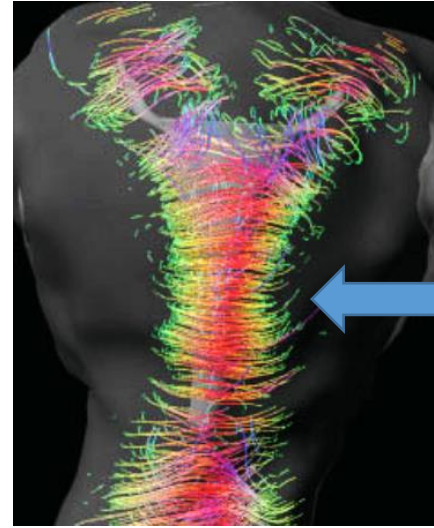
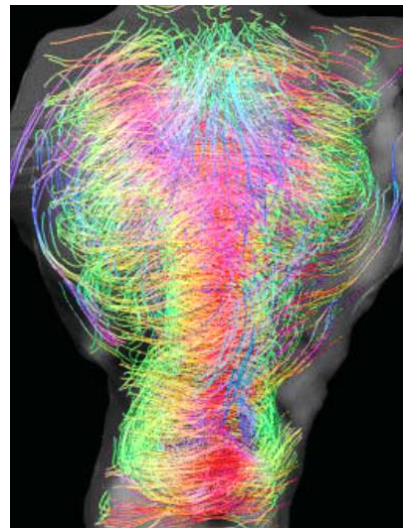
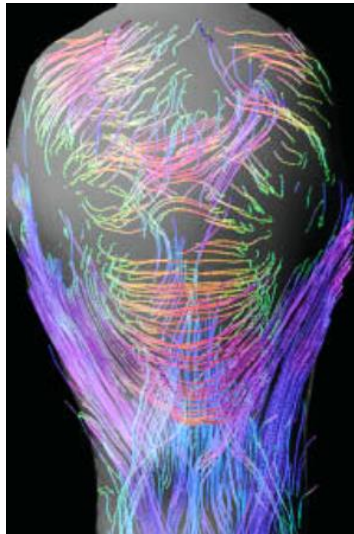


A l'intérieur: circulaire

*Kagami et al., 2020, Sci. Rep.*

**Utérus humain:**

diffusion tensor imaging

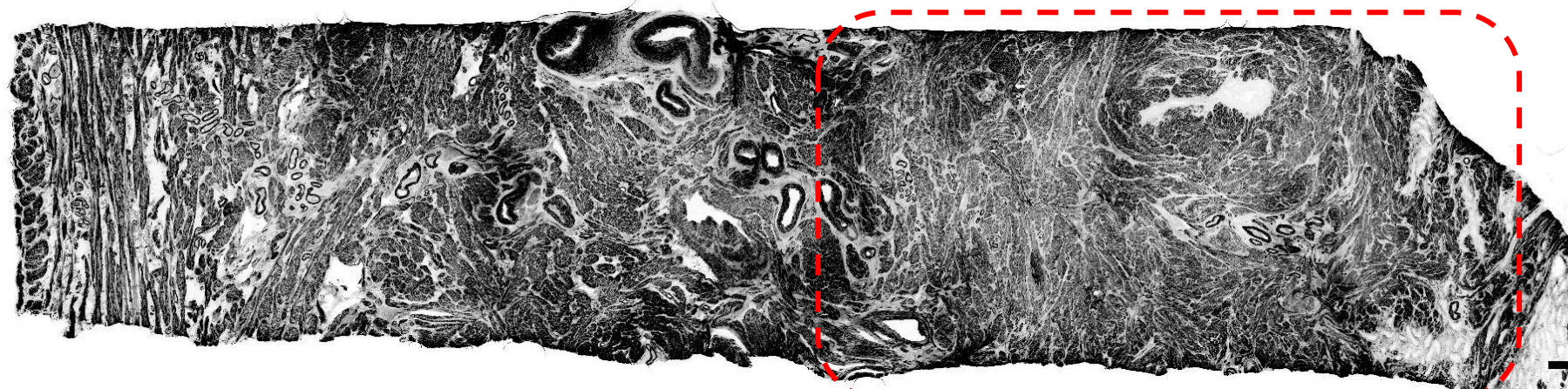


*Weiss et al., 2006, Anat. Rec..*

La zone  
jonctionnelle est là :  
fibres circulaire

Smooth muscle  
 $\alpha$ -actin

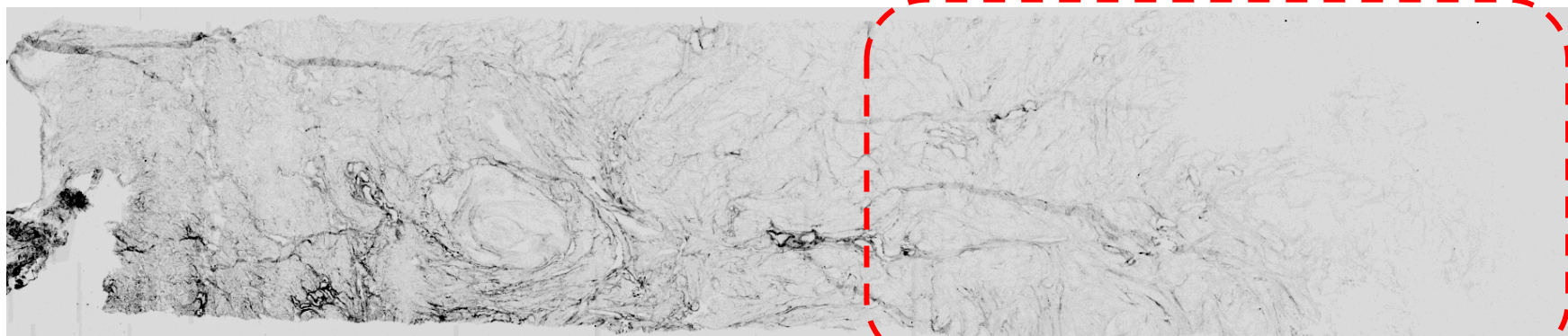
Séreuse



Plus dense,  
moins  
d'interstices

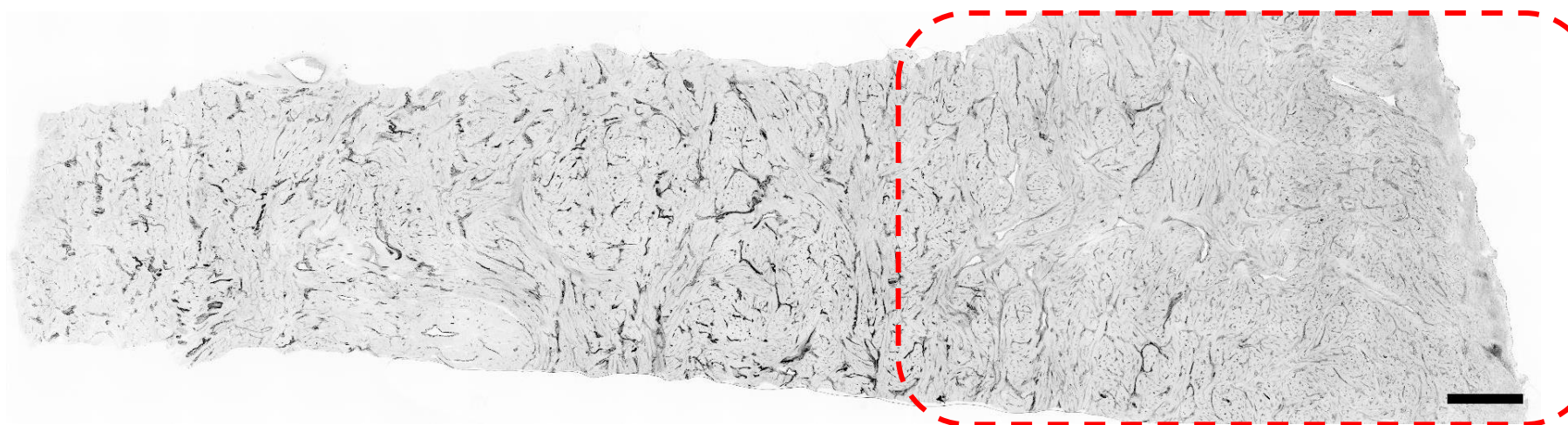
Endo

Collagen I



Moins de  
collagène

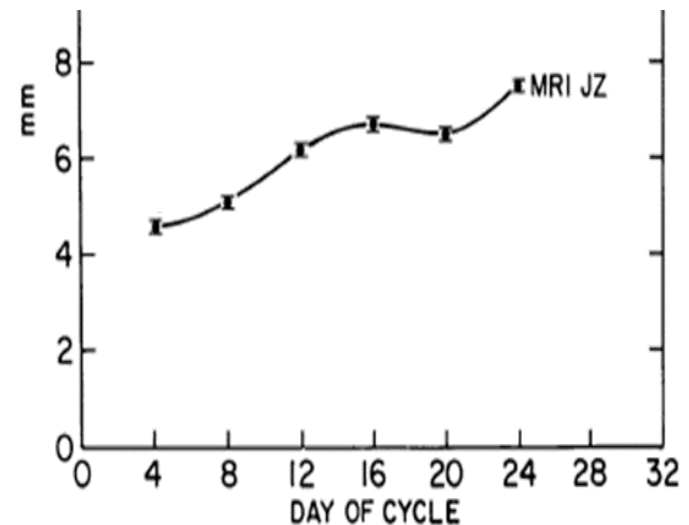
Vaisseaux  
sanguins



Plus de  
capillaires,  
moins de  
gros  
vaisseaux

# Mais l'histologie n'explique pas l'IRM

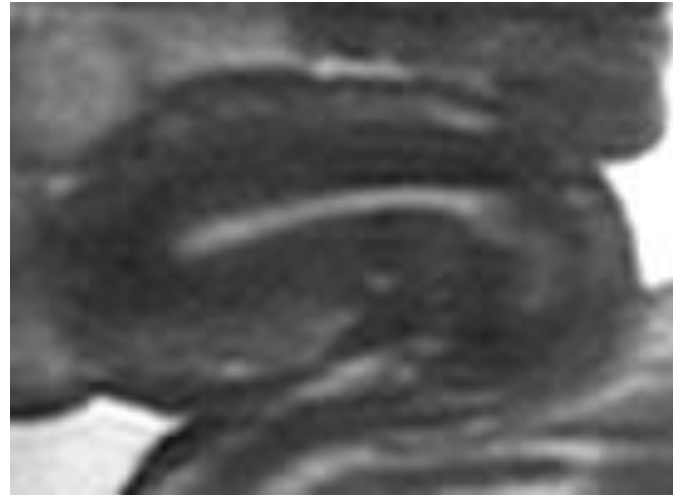
- Nos observations sont **raccords avec la littérature**, *Harmsen et al., 2022, Ultrasound Obs. Gyn.*
- Mais plusieurs points de divergence entre histologie et JZ:
  - Différences **histologiques en dégradé**, démarcation **IRM abrupte**
  - **La structure histologique est fixe alors que la JZ dépend du cycle, des hormones**
    - La JZ n'apparaît en IRM que post-puberté, disparaît post-ménopause
    - JZ fortement réduite sous contraceptifs (*Kido et al. 2005, Meylaerts 2017*).
    - L'épaisseur de la JZ en IRM croît au cours du cycle



# Hypothèse : la JZ vue en IRM = la zone active, tonique du muscle

- Le T2 est avant tout dicté par la **teneur en eau**: plasma sanguin et fluide interstitiel
- La **contraction/tonicité** du muscle chasse ces fluides

- Le signal T2 a **une partie statique** (« épaisseur de la JZ ») et **une partie dynamique**:



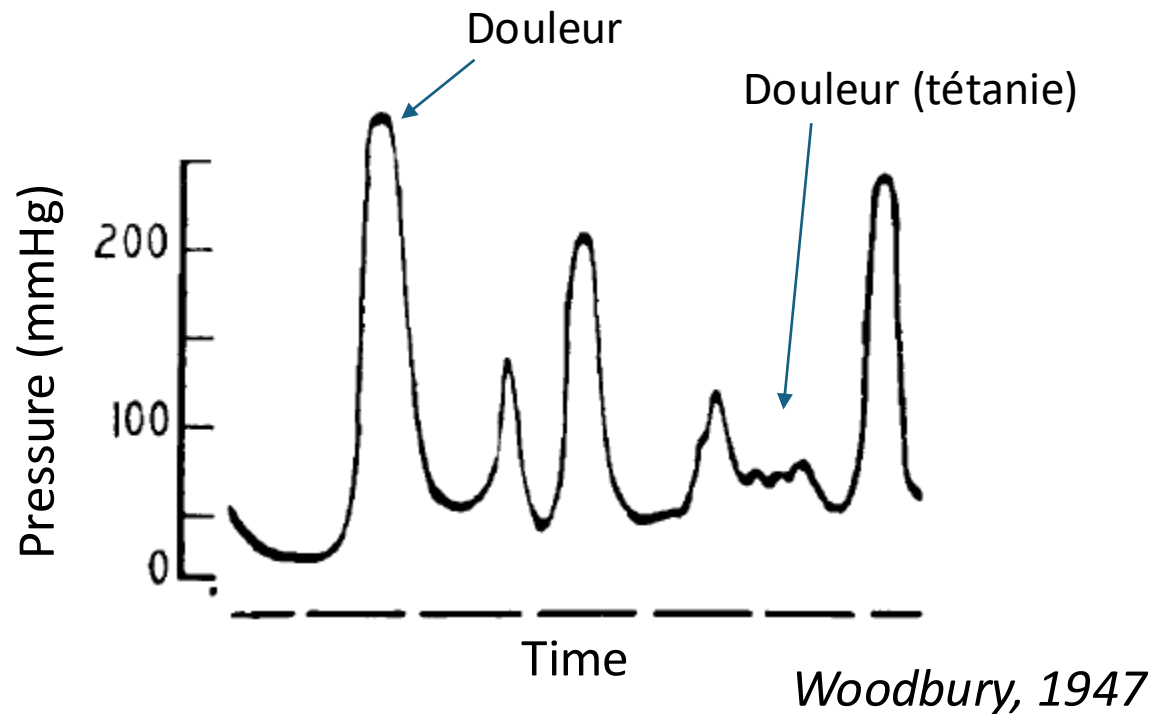
De même la contractilité du muscle lisse est **statique (tonus)** et **dynamique (phasique)**

- Cohérent avec le fait que la JZ n'est présente que dans ~50% des utérus post-hystérectomie et plus floue *Varpulla et al. 1994, McCarthy et al. 1989*

- Corrélaire:



# Or justement : surpression et JZ dans la dysménorrhée



Dysmenorrheic women have higher

- **Basal uterine tone** (>10 mmHg)
- **Peak active intrauterine pressure** (>120 mmHg)
- **Frequency** of uterine contractions
- **Uncoordinated** uterine contractions

*Iacovides et al., Human  
Reprod. Update, 2015.*

De Souza et al (1995) : **54% d'hyperplasie de la JZ** dans la menorrhagée ou dysménorrhée

# Suppression et JZ dans l'endométriose

Mesures IUP: *Bulletti et al., 2002*

	Basal pressure	Peak pressure	Frequency
Control	25 ± 6	7 ± 3	1.1 ± 0.3
Endometriosis	50 ± 16 mmHg	21 ± 4 mmHg	2.3 ± 0.6 osc/min

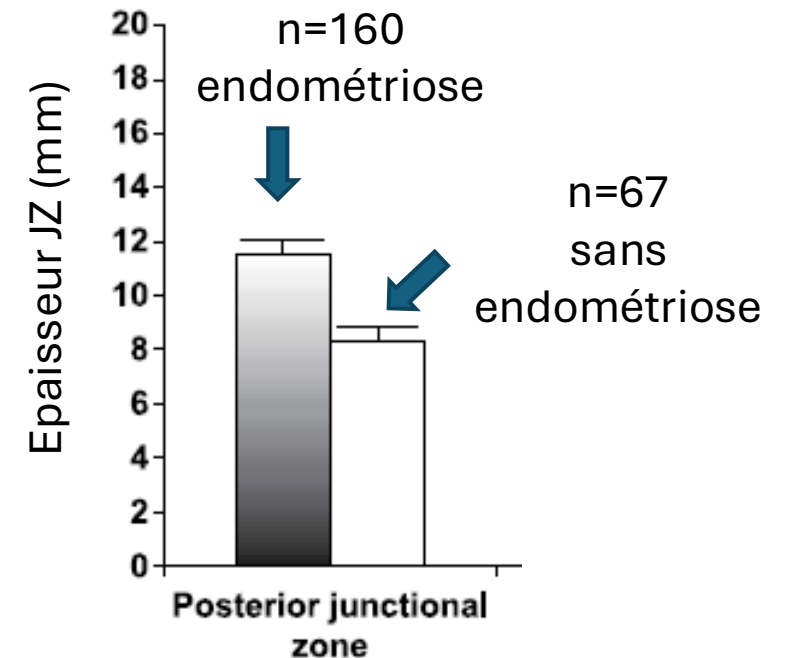
Mesures IRM:

*Leyendecker et al. 2000-2015*

→ Dérégulation de la direction de propagation des ondes

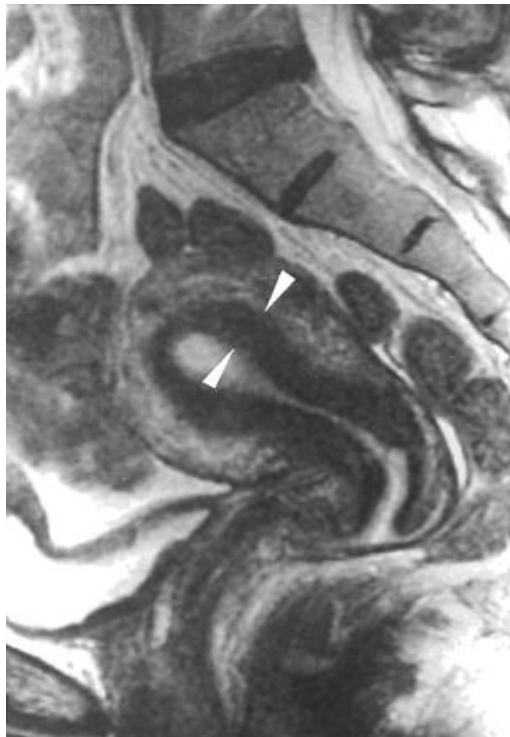
*Kunz et al. (2005)*

**hyperplasie de la JZ chez 79% des femmes** avec endométriose péritonéale

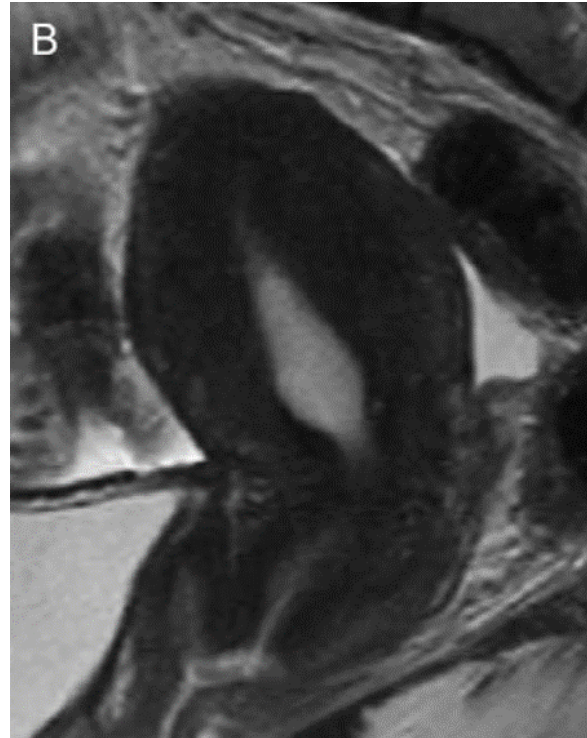


# Dyscontractilité et JZ dans l'adénomyose

- Plus grande amplitude de contraction aux ultrasons (*C. Rees et al., 2024*)
- Transport utéro-tubal du sperme perturbé (*Kissler et al., Fertility, 2006*)
- Pas de données de pression spécifique à l'adénomyose



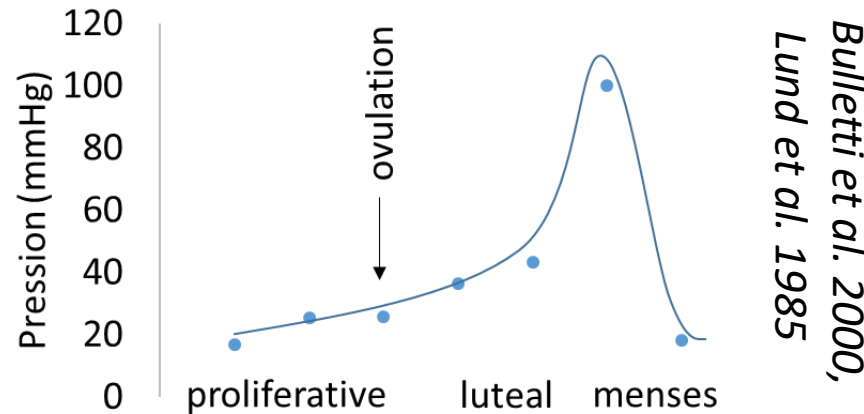
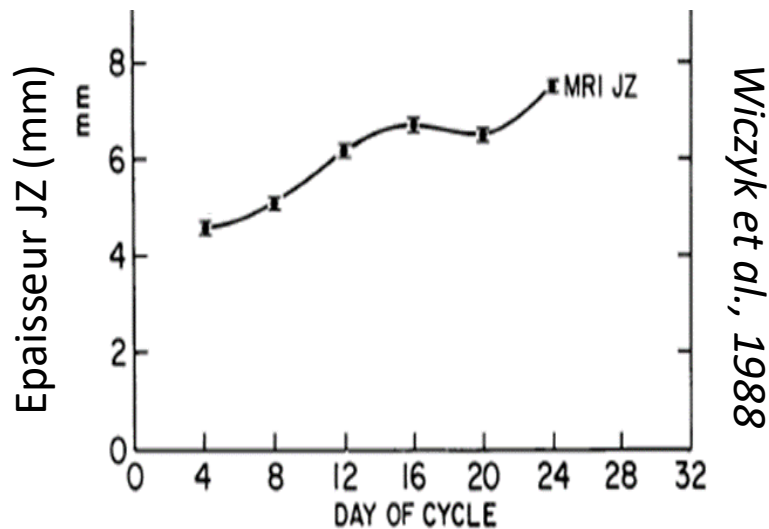
Sain



Pathologique : sur-épaissie  
>10 mm : 90% de chance adénomyose

# Plusieurs points sont à établir : projet de recherche MSC-HPSJ

- **Fiabiliser la mesure de l'épaisseur JZ moyenne** à partir d'une acquisition 3D, éviter les contractions phasique durant le scan
- **Corrélation pression intra-utérine versus épaisseur de la JZ:**



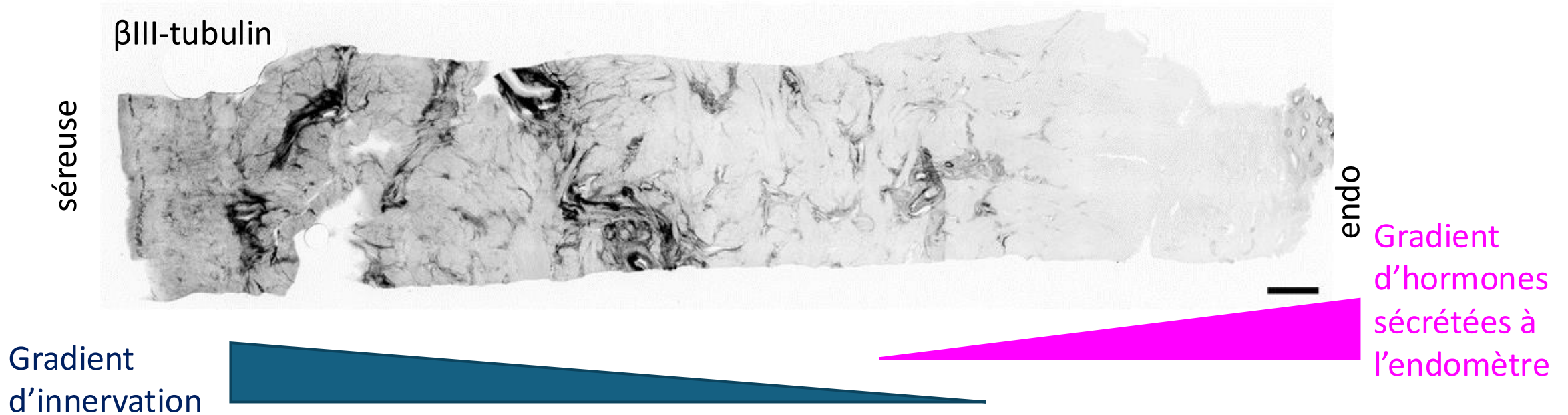
Il faudrait réaliser et corréler ces mesures **sur la même patiente, le même jour**

→ Dépendance de **la phase du cycle, de la pathologie, du traitement** (Botox, contraceptif)

- Une mesure de pression utérine est beaucoup plus facile à réaliser qu'un IRM et pourrait devenir un « diagnostic stantard » : développement **d'une méthode moins-invasive**

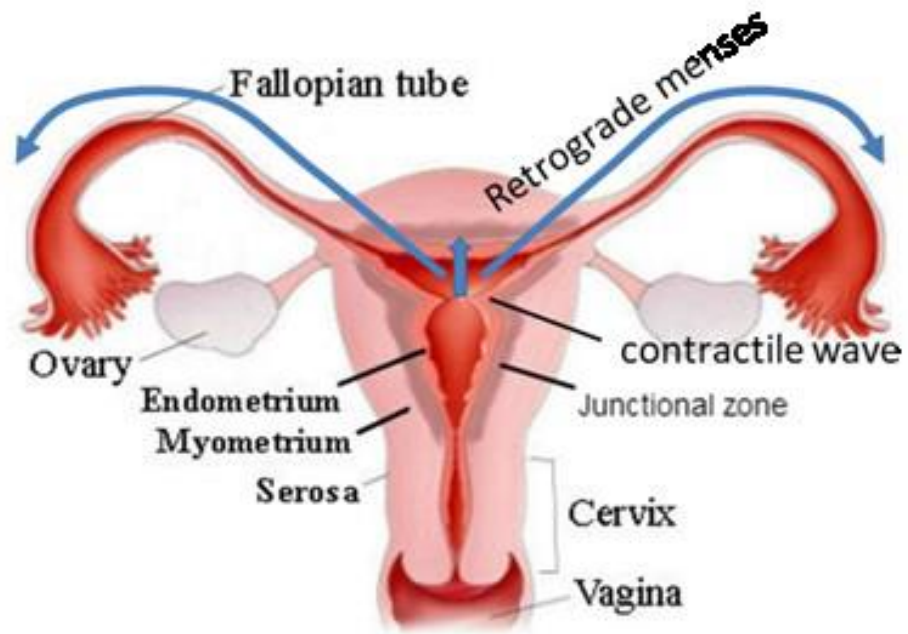
# Contractilité et douleur: nombreuses questions

- La régulation de l'épaisseur de la zone contractile est-elle **hormonale, nerveuse, ou les deux ?**



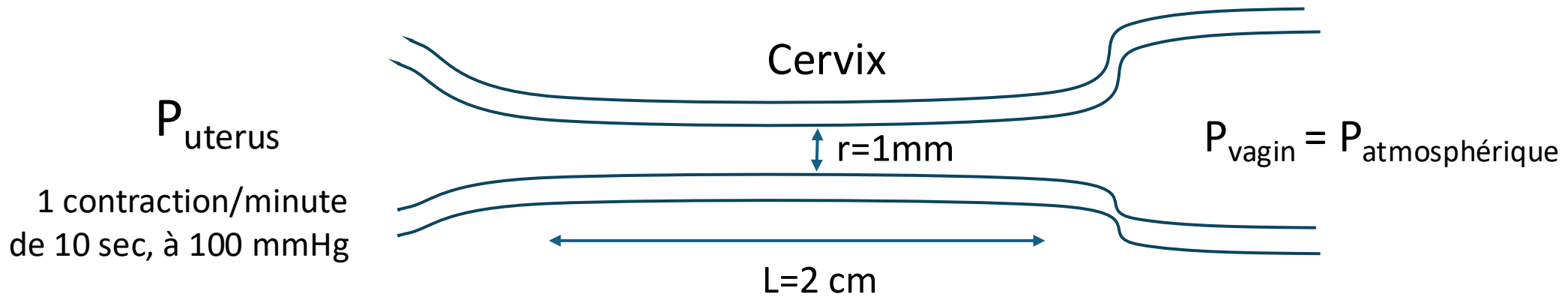
- Les fibres nerveuses sont elles **inhibitrices du muscle ? Relais de la douleur ?**
- La contraction d'une JZ trop épaisse peut-elle « **titiller** » ces fibres et entraîner une réponse **douloureuse ?**

# De la dyscontractilité à la pathogénèse de l'endométriose



- Pression forte, ondes se propageant dans la mauvaise direction, ondes contra-propagatives:
  - Augmente le **reflux menstruel**
- Faisceau d'indices forts montre que **dyscontractilité/abondance du reflux menstruel va de pair avec la probabilité de développer une endométriose**
  - *Vercellini et al. 2023-2025*
- Accouchement par voie basse → **dilatation du cervix** → taux de récurrence d'endométriose plus bas (*Bulletti et al., Fertil. Steril., 2010*)
- **Sténose cervicale avérée ou hymens imperforés** (hématomètre): taux d'endométriose de 70-90% (*Olive et al., Obstet. Gynecol. 1987*)

# L'évacuation des règles et le reflux menstruel: hydrodynamique



Loi de Poiseuille  
pour le débit  $Q$

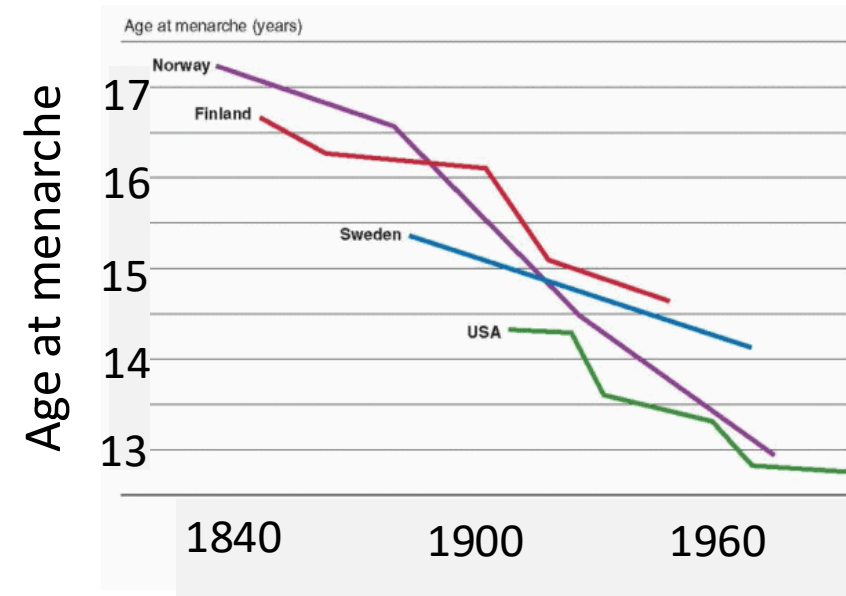
$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

$\eta$ : viscosité des règles + mucus cervical  
1000 – 20 000 cP

→ On met entre 0.2 et 4 jours pour expulser 50 mL, soit ~la durée des règles.

# Une bonne évacuation des règles: une mesure à minima de prévention du reflux menstruel et de l'endométriose ?

- Grande sensibilité du flot sur le **rayon du lumen cervical** ( $r^4$ ), mais pas de donnée fiables sur celui-ci, en particulier à l'adolescence; possible **obstruction** par des caillots/sténose/hymen imperforé
- Est-ce que les menstruations même, mal évacuées, chargés en hormone diffusant dans le myomètre pourraient augmenter la contractilité, la JZ ?
- **L'âge des premières règles a chuté de 4 ans en 200 ans** : s'est-on suffisamment adapté ?
  - Contraception précoce des profils à risque ?
  - Distension du cervix ?
  - Autre méthode ?



Tanner et al.  
Anderson & Must

# Conclusions

- Dysménorrhée, endométriose et adénomyose ne sont **pas des maladies purement génétique**: ce serait anti-darwinien, elles affectent directement la fertilité
- Elles sont très probablement liées au **nombre croissant de cycles de règles dans la vie des femmes**: âge à la ménarche ~13 ans, âge moyen premier enfant ~30 ans
- La contractilité utérine joue un rôle crucial sur le **transport des menstruations**, et sur **la douleur** ressentie
- Pour aborder tous ces points dans le cadre d'un **projet de recherche** nécessité de :
  - **Financement** via les agences ANR, PHRC, Europe etc.
  - Dépôt de **protocoles** au CPP
  - **Campagnes de mesure de pression, de ciné-IRM, collecte sang de règles**

# Merci à tous nos collaborateurs

## HPSJ

Marie-Charlotte Lamau  
Carole Abo  
Jordan Kouby  
Julien Adam  
Eric Bautrant  
Erick Petit  
Gauthier Dietrich

**FINANCEMENT**

## MSC

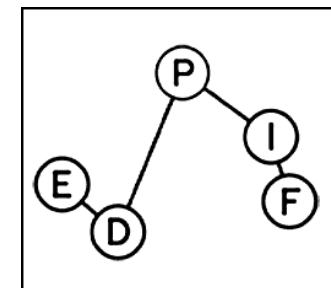
Emilie Huon  
Léna Zig  
Olympe Segard  
Thierry Savy

**Fondation  
Recherche  
Endométriose**  
sous l'égide de la FRM

## CNRS

Justine Robin  
Madge Martin

Ecole Doctorale de  
Physique de l'Île de France





# Pourquoi le myomètre externe ne se contracte t-il pas in-vivo ?

*Hypothèse 2: on a un gradient d'hormone dans le myomètre, perdu lors de notre expérience sur tranche*

Activité myogénique

Nulle sans excitation hormonale

Diffusion d'ocytocine  
sécrété par l'endomètre



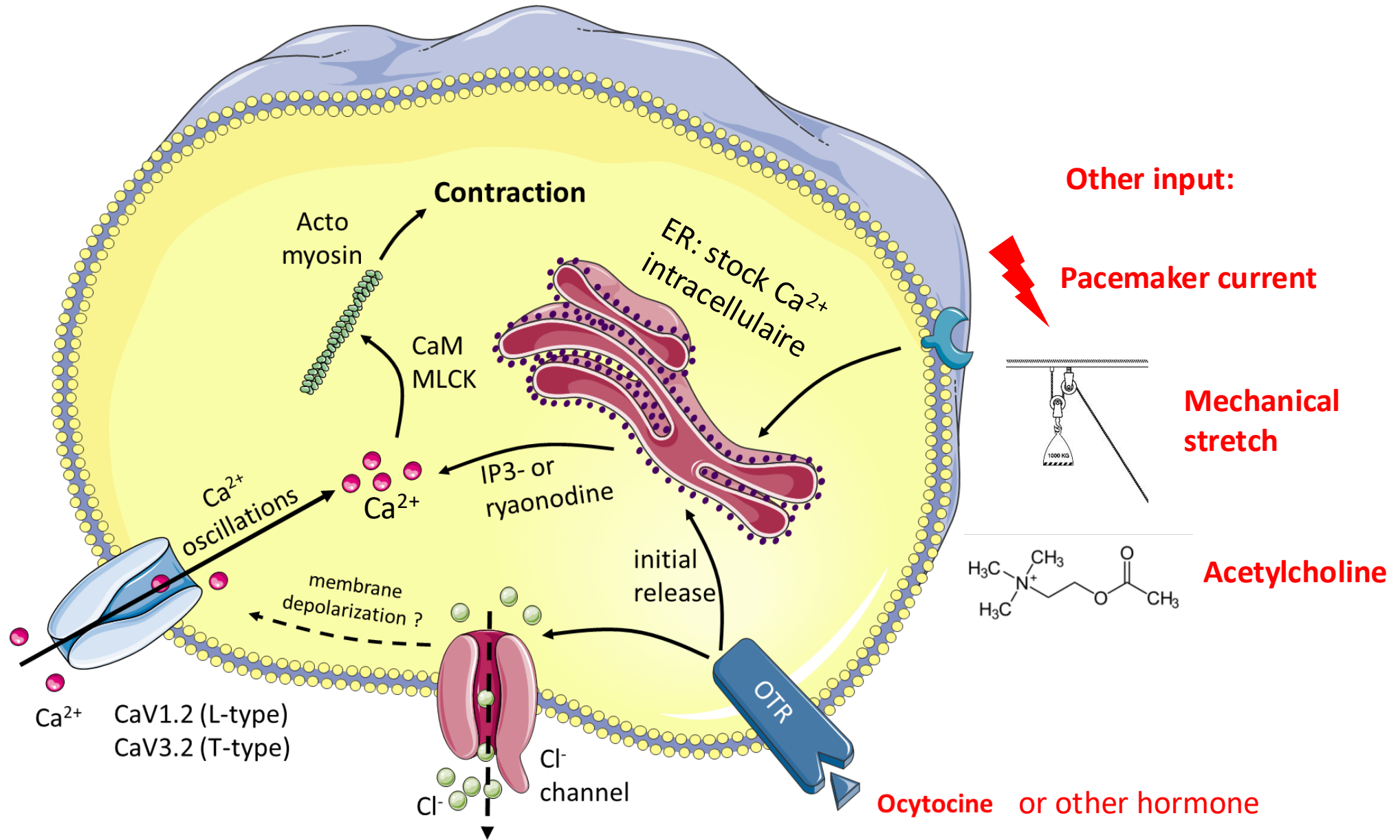
Activité contractile  
résultante



# Mécanismes cellulaires de la contractilité utérine

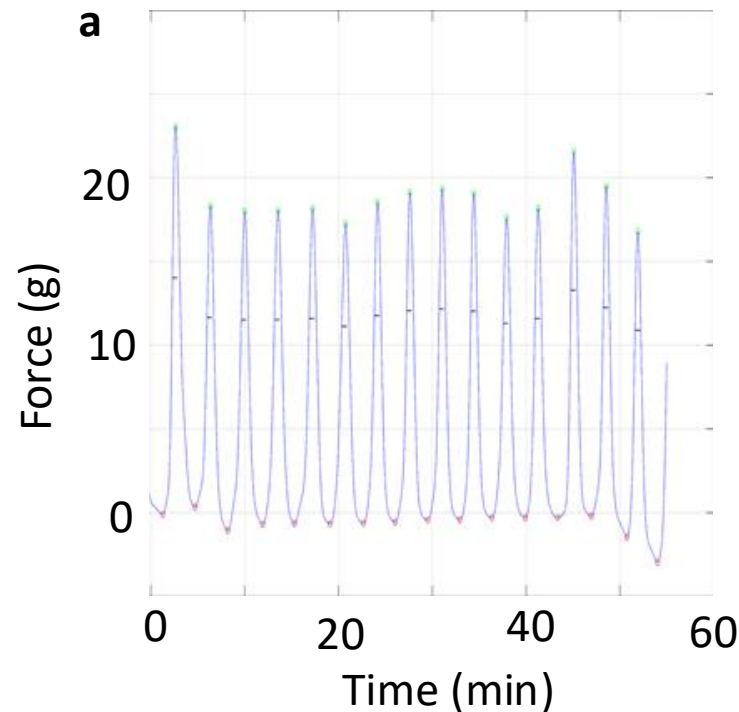


Revue de Susan Wray et al.



# Il y a t-il un évènement qui déclenche l'onde, il y a t-il des « pacemakers » ?

**Myomètre humain ex-vivo:  
c'est très rythmique**



**Dans le cœur : sinus atrial**

**Dans l'intestin: les cellules interstitielles de Cajal,**  
qui expriment

KIT – récepteur membranaire

ANO1 = TMEM16A – canal chlore  $\text{Ca}^{2+}$  dépendant

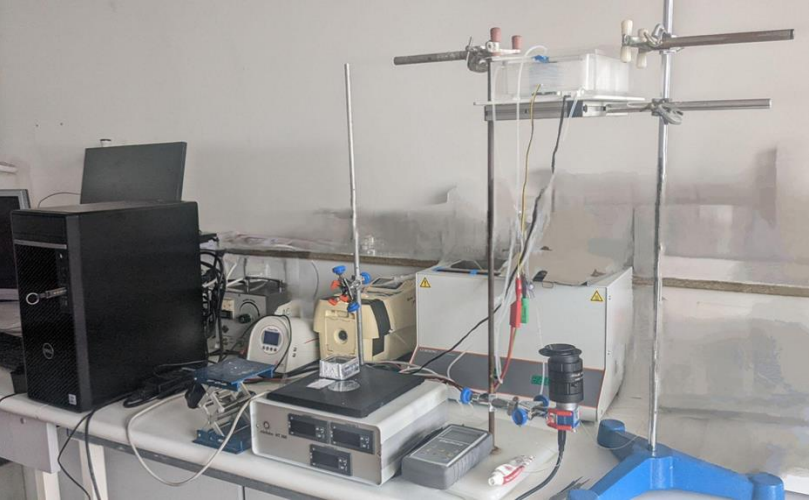
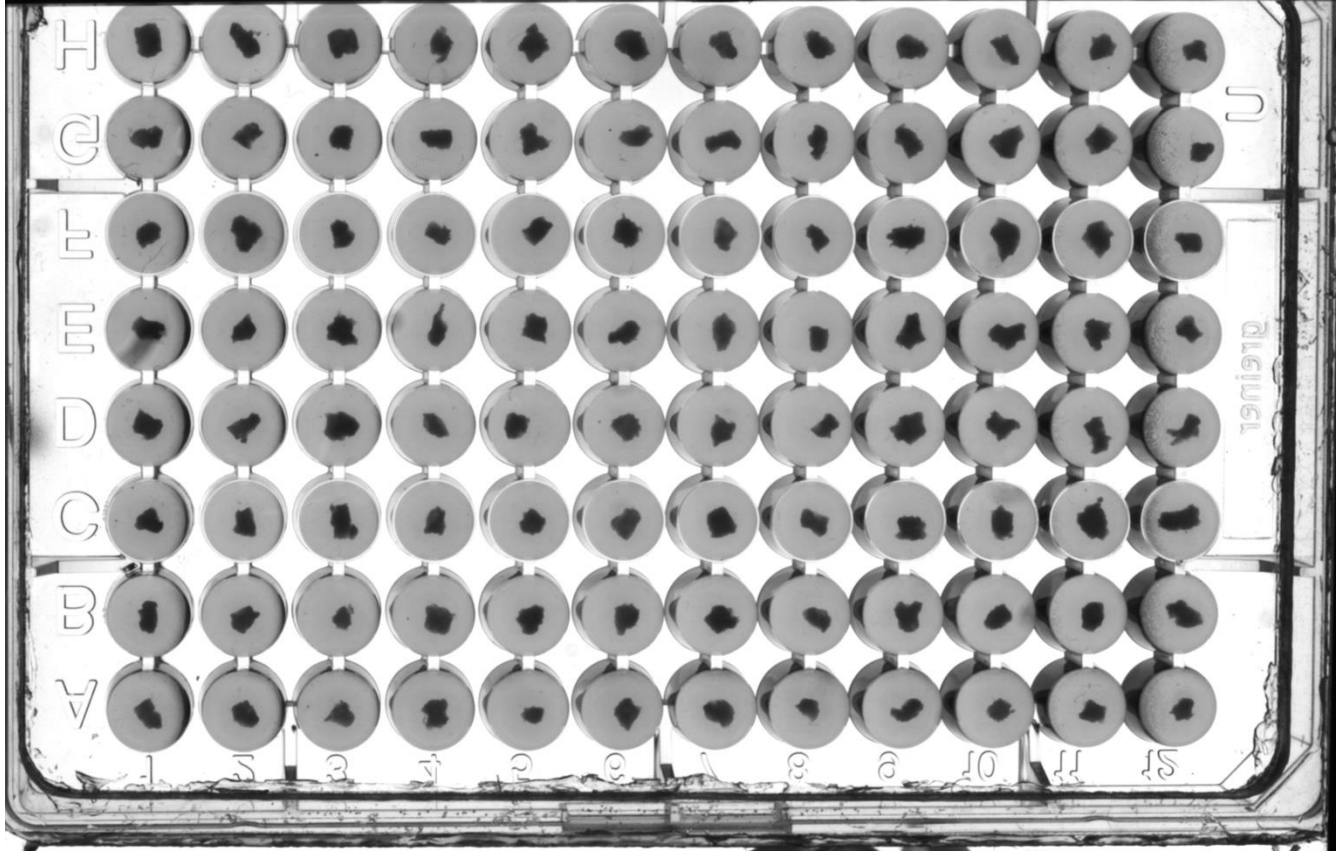
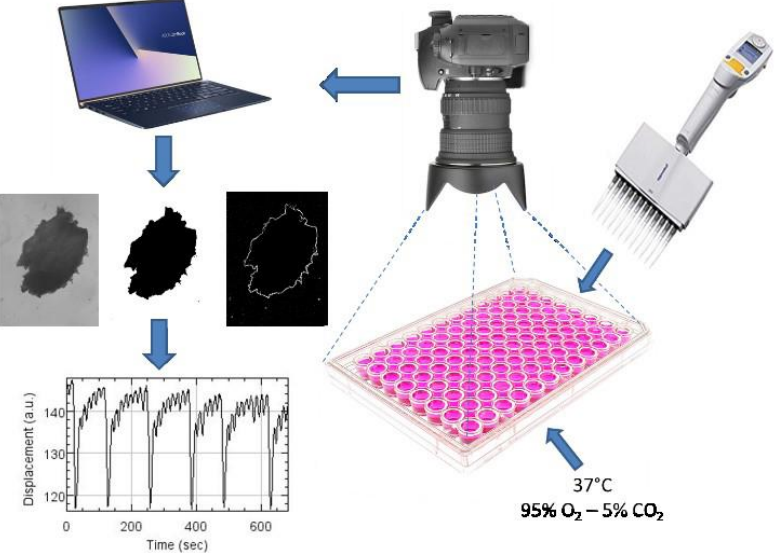
**Dans l'utérus:**

- Expression de KIT ponctuelle, mais aussi par les mastocytes
- Expression d'ANO1 ubiquitaire dans le muscle
- 5% des myocytes utérins en culture ont des dépolarisations spontanées: les pacemakers ?
- Chez le rat à terme, les dépolarisation partent de la région séreuse / myomètre externe

*Bernstein et al., 2014,  
Am. J. Obst. Gyn.*

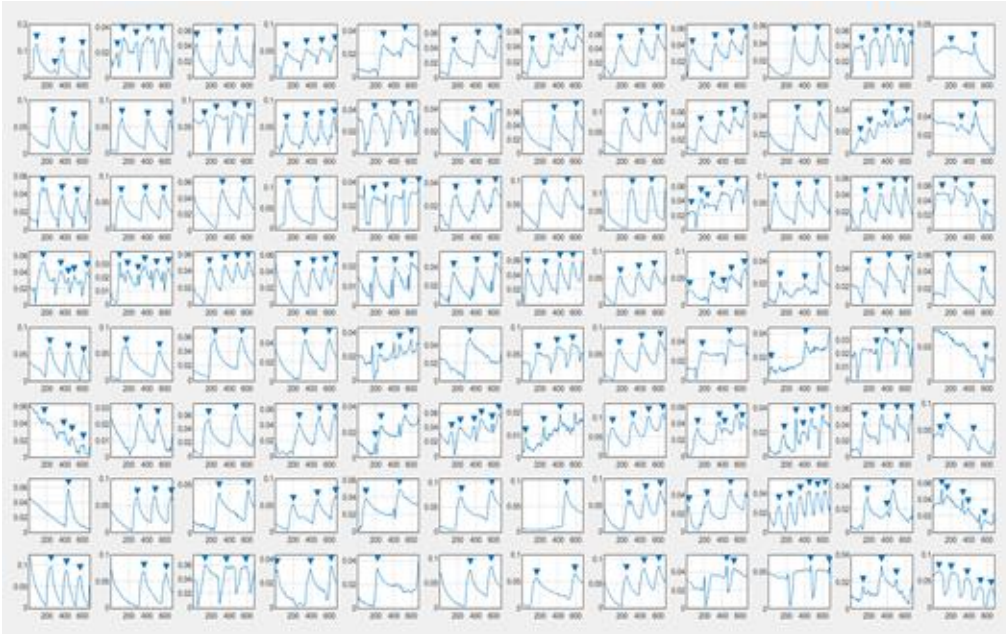
*Lutton et al., 2018,  
J. Physiology*

# Suivi haut-débit de la contractilité utérine



## Aire des explants en fonction du temps

Avant



Après  
drogues



### Avantages

- Haut débit: screening possible de 96 composés

### Défauts

- Amplitude (déformation) moins précise

Travail actuel:

- **Méthodologique** : comparaison des résultats avec le EMKA
- **Endométriose**: comparaison des réponses aux hormones entre patientes et contrôle