



Ziwig
INNOVATING FOR WOMEN'S HEALTH

Diagnostic de l'Endométriose

ENDOTEST[®]
Une innovation mondiale

DOSSIER DE PRESSE
Paris, 11 Février 2022



Test salivaire pour le diagnostic de l'endométriose : Une avancée majeure pour la santé des femmes

« Mieux détecter la maladie » : c'est l'un des axes essentiels de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose dont le Président de la République, Emmanuel Macron, a annoncé la mise en place le 11 janvier 2022.

Les femmes atteintes d'endométriose, subissent en effet pour la plupart une longue errance médicale (8 ans en moyenne), au cours de laquelle elles multiplient rendez-vous, analyses et examens avant qu'un diagnostic, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale, ne soit posé.

Une innovation mondiale peut aujourd'hui leur permettre d'éviter ce parcours de la combattante. Une équipe française rassemblant des médecins experts de l'endométriose et des ingénieurs en intelligence artificielle vient en effet de mettre au point un test diagnostique basé sur le séquençage des microARN présents dans la salive.

Ce test salivaire simple et non invasif, baptisé ENDOTEST®, est validé par le plus large essai clinique jamais réalisé dans ce domaine. Il permet la détection précoce de toutes les formes d'endométriose, même les plus complexes, avec une fiabilité proche de 100%.

Il devrait révolutionner le diagnostic et la prise en charge de la maladie, et constituer une avancée majeure pour la santé des femmes.

Le parcours de la combattante des femmes atteintes d'endométriose

Douleur et infertilité au premier plan

L'endométriose touche en France 10 % des femmes en âge de procréer¹, soit 1,5 à 2,5 millions de femmes en France². Elle concerne potentiellement toutes les femmes réglées et peut se manifester dès l'adolescence.

Cette maladie se caractérise par la présence de fragments d'un tissu semblable à l'endomètre (muqueuse tapissant l'intérieur de l'utérus) en dehors de la cavité utérine, au niveau de différents organes : appareil génital, ovaires, rectum, vessie, intestins, poumons, etc. Au moment des règles, ces fragments tissulaires réagissent aux stimulations hormonales et provoquent une inflammation elle-même à l'origine de **douleurs intenses et invalidantes** et d'une grande variété de symptômes³.

La maladie peut aussi être totalement asymptomatique. Dans ce cas, elle est généralement découverte de façon fortuite à l'occasion d'une consultation motivée par des difficultés à concevoir un enfant. En effet, une proportion importante des patientes atteintes d'endométriose souffre également d'infertilité.

Trois formes d'endométriose sont classiquement décrites : l'endométriose superficielle ou péritonéale, l'endométriose ovarienne et l'endométriose profonde. Il n'existe pas systématiquement de corrélation entre les symptômes et la sévérité de la maladie³.

Une aggravation des symptômes au fil du temps

L'endométriose peut, dans environ un tiers des cas (notamment dans les formes superficielles), stagner, voire régresser, sous l'effet du traitement ou de façon spontanée. Mais le plus souvent, les symptômes, notamment la douleur, s'aggravent au fil du temps.

La persistance de la douleur favorise le phénomène d'hypersensibilisation : le seuil de perception de la douleur diminue, et cette diminution favorise en retour **l'évolution de la douleur vers la chronicité**.

Ces douleurs chroniques peuvent apparaître à n'importe quel stade de l'endométriose et persister alors que les lésions d'endométriose ne sont plus visibles^{4,5}.

Douleurs menstruelles intenses	75 - 90%
Douleurs lors des apports sexuels	30 - 70%
Douleurs pelviennes	40%
Troubles digestifs	35%
Fatigue intense	15%
Troubles urinaires	3%
Infertilité	30 - 40%

Symptômes d'endométriose et proportion approximative de femmes concernées (d'après [3])

L'hypersensibilisation est favorisée par le maintien de la douleur dans le temps et renforce en retour l'évolution de la douleur vers la chronicité.

Des traitements ciblant la douleur et empêchant l'évolution de la maladie

Il n'existe pas, aujourd'hui, de traitement permettant d'obtenir une guérison complète et définitive de la maladie. Au-delà du traitement antalgique adapté à chaque patiente, les **traitements hormonaux**, qui reposent sur l'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs ou de progestatifs en continu, ont pour objectif de bloquer l'apparition des règles. Ce traitement de fond empêche la récurrence et le développement de nouvelles lésions. On peut également prescrire, en deuxième intention, des analogues de la Gn-RH, qui mettent la patiente en état de ménopause réversible. Ces médicaments peuvent entraîner bouffées de chaleur, irritabilité, prise de poids, ... mais une *add-back* thérapie (pilule donnée en même temps) permet le plus souvent d'éviter ces effets secondaires⁶.

Le **traitement chirurgical** est proposé essentiellement lorsque les traitements médicaux sont insuffisants pour calmer les douleurs. Il a pour objectif de retirer les lésions d'endométriose: kystes endométriosiques, nodules situés sur le péritoine, dans la vessie ou la cloison recto-vaginale. L'intervention est le plus souvent réalisée par coelioscopie⁶.

En cas de désir de grossesse et face à une infertilité, une **assistance médicale à la procréation** peut être proposée. Cette prise en charge passe notamment par la stimulation ovarienne ou par la fécondation in vitro.

Un impact majeur sur la vie personnelle et sociale

L'endométriose peut entraîner une **dégradation importante de la qualité de vie**. La douleur est responsable de troubles du sommeil qui induisent une fatigue chronique et des troubles psychologiques (irritabilité, dépression...), eux-mêmes à l'origine d'une détérioration des relations familiales et sociales. La sexualité est altérée, avec des répercussions souvent importantes sur le couple. L'infertilité, les incertitudes liées au parcours de PMA ont également un retentissement important dans la vie quotidienne³.

L'impact de l'endométriose sur la vie professionnelle est majeur et se traduit par un absentéisme scolaire et professionnel à répétition. Dans les pays occidentaux, le **coût annuel moyen de l'endométriose est de 9579€ par femme**, avec en moyenne 33 jours d'arrêt maladie par an. Le coût sociétal global de la maladie est estimé à 10,6 milliards d'Euros en France^{7,8}.

Une longue errance diagnostique

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'endométriose est en général très long. Plusieurs raisons expliquent ce retard :

- L'endométriose est une **maladie complexe** et multifactorielle dont l'origine reste pour partie inconnue.
- C'est aussi une maladie polymorphe, qui peut prendre des formes très variables d'une femme à l'autre, mais qui n'est caractérisée par aucun symptôme spécifique, ce qui rend son diagnostic difficile;
- C'est une pathologie souvent **méconnue des professionnels de santé de premier recours** qui ont tendance à banaliser les douleurs décrites par les patientes et à retarder le recours à un spécialiste;
- Aucune des méthodes disponibles (examen clinique, imagerie, prélèvements biologiques) ne permet avec exactitude de poser le diagnostic dans tous les cas;
- Enfin, le diagnostic nécessite, le plus souvent, l'intervention de médecins experts, en nombre très insuffisant et aux délais d'accès souvent longs³.

Il faut compter 8 ans en moyenne avant qu'un diagnostic d'endométriose ne soit posé.

- **7 consultations médicales**
- **3 échographies**
- **4 IRM**
- **1 intervention chirurgicale**

C'est le nombre d'étapes incluses dans un parcours diagnostique moyen, pour un coût d'environ 5000€.

Les patientes atteintes d'endométriose subissent ainsi pour la plupart une errance diagnostique de 8 à 12 années⁹, au cours de laquelle elles multiplient les rendez-vous et les examens médicaux. Ainsi, les symptômes s'aggravent, la maladie s'installe dans la chronicité, et la qualité de vie se dégrade inéluctablement.

Le diagnostic repose sur **l'imagerie médicale**. Les examens les plus couramment utilisés sont l'échographie abdominale ou endovaginale et l'IRM pelvienne. Dans tous les cas, leur réalisation et leur interprétation doivent être effectuées par un praticien référent ayant une grande expérience de l'endométriose⁶.

Les performances diagnostiques de l'imagerie médicale sont satisfaisantes pour certaines formes d'endométriose (kystes ovariens, endométriose profonde) mais insuffisantes pour d'autres, notamment pour la détection de l'endométriose péritonéale⁶, qui constitue un stade précoce de la maladie. Certaines patientes continuent

La réalisation d'une coelioscopie, geste invasif qui doit être réalisé sous anesthésie générale, peut être nécessaire pour rechercher une endométriose péritonéale.

de souffrir malgré un traitement médical bien conduit, bloquant l'apparition des règles. Chez ces patientes, on peut être amené, malgré une échographie et une IRM normales, à proposer la réalisation d'une **coelioscopie** pour rechercher une endométriose péritonéale.

Cette technique chirurgicale consiste en l'introduction d'une caméra via une incision au niveau du nombril. Elle permet de visualiser directement les lésions, de prélever des biopsies et de réaliser des gestes chirurgicaux curatifs (exérèse de kystes endométriosiques ou de nodules profonds)⁶.

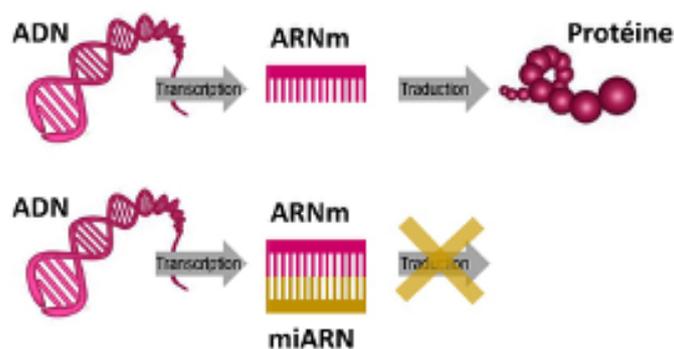
Micro-ARN circulants : une nouvelle classe de biomarqueurs

La nécessité d'un test diagnostique non invasif

La coelioscopie est aujourd'hui considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de l'endométriose¹⁰. Elle constitue néanmoins un geste invasif qui doit être réalisé sous anesthésie générale et peut, comme toute procédure chirurgicale, s'accompagner de complications per-ou post-opératoires.

La **mise au point d'un test diagnostique non invasif de l'endométriose s'est donc imposée**, depuis de nombreuses années, **comme un besoin médical majeur**. Plus d'une centaine de biomarqueurs potentiels (facteurs d'angiogenèse, de croissance, marqueurs hormonaux, immunitaires, inflammatoires...) ont ainsi été évalués au cours des dernières décennies¹⁰.

Parmi ces biomarqueurs, une nouvelle classe de molécules découverte en 2000, les micro ARN, a émergé comme une option prometteuse, étayée par un nombre croissant de preuves issues



Régulation de l'expression des gènes par les miARN

d'études sur le cancer et les troubles neurodégénératifs^{11,12}.

Les micro-ARN au cœur de la maladie

Les micro-ARN (miARN) sont des petits ARN non codants : contrairement aux ARN messagers (ARNm, aujourd'hui utilisés dans plusieurs vaccins anti-COVID), ils ne sont pas traduits en protéines par la machinerie cellulaire. Leur rôle est au contraire de réprimer l'expression des gènes : lorsqu'un miARN se fixe sur sa cible, un ARN messager spécifique, il bloque sa traduction en protéines et/ou induit sa dégradation¹².

Les miARN sont également sécrétés dans le milieu extracellulaire au sein de différentes structures de transport qui les protègent des enzymes RNases présentes dans la circulation et leur confèrent une remarquable stabilité. Ces miARN circulants sont retrouvés en quantité variable dans la plupart des fluides biologiques (sang, urine, lait maternel, larmes, salive...)^{11,12}.

Il existe un lien direct entre la dérégulation de certains miARN et le développement des lésions d'endométriose.

Les miARN jouent un rôle important dans des voies biologiques essentielles (telles que la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire, ou encore le processus d'inflammation) et interviennent dans la physiopathologie de nombreuses maladies (diabète de type 2, cancers, maladies cardiovasculaires...).

Depuis quelques années, des preuves se sont accumulées en faveur de leur **implication dans les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose**. Un lien direct entre la dérégulation de certains miARN et le développement des lésions d'endométriose^{13,14} a été mis en évidence.

Plusieurs études préliminaires ont par ailleurs démontré l'intérêt des miARN dans le diagnostic de la maladie.

Malheureusement, en raison de limites méthodologiques (nombre de patientes limité, quantité restreinte de miARN évalués...) ces études n'ont pas permis de mettre au point un test diagnostic performant et utilisable chez les patientes présentant des symptômes évocateurs d'endométriose^{13,14,15}.

Une innovation mondiale basée sur 2 technologies de rupture

Sequençage haut-debit et intelligence artificielle

En Janvier 2021, une équipe de recherche française, associant des médecins experts de l'endométriose et les ingénieurs en intelligence artificielle de la start-up **ZIWIG**, a lancé l'essai clinique Endo-miRNA¹⁶.

Cette étude se démarquait des précédentes par l'utilisation de deux technologies de pointe :

- **Le séquençage à haut débit** ou séquençage massivement parallèle, ou next-generation sequencing (NGS), qui permet l'acquisition simultanée de données relatives à des millions de fragments d'ADN ou d'ARN.
- **L'intelligence artificielle** (associée au *machine learning*), qui permet l'analyse du très grand volume de données généré par le séquençage à haut débit.

Séquençage à haut débit et intelligence artificielle : 2 technologies de pointe pour évaluer le microARNome.

La combinaison de ces deux technologies a rendu possible une approche holistique visant à évaluer l'intégralité du capital humain de miARN (le microARNome), soit plus de 2600 miARN.

Une signature de l'endométriose performante et fiable

L'**essai clinique prospectif Endo-miRNA¹⁶** a permis d'analyser le microARNome humain afin de distinguer les patientes atteintes d'endométriose des patientes non atteintes, et de mettre au point un test diagnostique basé sur les miARN sanguins et salivaires.

Cette étude, qui a inclus 200 patientes présentant une symptomatologie douloureuse évoquant une endométriose, est la plus grande étude évaluant l'intérêt des miARN pour le diagnostic de l'endométriose publiée à ce jour.

Le diagnostic d'endométriose était établi à l'inclusion, soit par la réalisation d'une coelioscopie avec biopsies, soit grâce à une IRM montrant des images caractéristiques d'endométriose.

Cette méthodologie a permis d'identifier un groupe de 153 patientes atteintes d'endométriose de différents niveaux de gravité, qui ont pu être comparées à un groupe témoin de 47 femmes ne souffrant pas de la maladie. Des échantillons sanguins et salivaires ont été collectés chez toutes les femmes.

Parmi les plus de 2600 miARN humains, 109 miARN impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose ont été identifiés dans la salive, et 86 dans le sang, permettant la caractérisation d'une véritable signature de la maladie.

Les performances de cette signature (sensibilité de 97%, spécificité de 100%, AUC de 98%) se sont avérées supérieures à celles de tous les outils diagnostiques actuellement disponibles (notamment IRM et échographie pelviennes).

Elle permet de détecter tous les types d'endométriose, des formes superficielles aux formes profondes, y compris dans les cas complexes de patientes « discordantes » (femmes ayant des douleurs évocatrices d'endométriose mais un examen clinique et une imagerie pelvienne normale).

Un simple prélèvement salivaire

La salive offre une haute concentration en miARN et d'excellentes conditions de stabilité, y compris en cas de longue conservation¹¹. Le prélèvement salivaire est non invasif et réalisable n'importe où, par les patientes elles-mêmes.

L'idée d'un test salivaire a donc naturellement prévalu sur celle d'un test sanguin, procédure invasive nécessitant une logistique complexe et coûteuse de prélèvement, de conservation et de transport. **Ainsi est née une innovation mondiale : le test salivaire Endotest® de Ziwig.**

Ce test est d'une utilisation particulièrement simple : les femmes réalisent elles-mêmes le prélèvement de salive à domicile au moyen d'un kit d'auto-prélèvement. Elles renvoient ensuite le kit au laboratoire, qui confirme ou infirme le diagnostic d'endométriose en quelques jours, avec une précision proche de 100 %.

Une nouvelle étude incluant 1000 femmes et conduite dans cinq centres français référents vient d'être initialisée. Elle devrait permettre de nouveaux développements, notamment chez les patientes souffrant d'endométriose qui présentent une infertilité.

Une signature fiable à près de 100%, pour détecter tous les types d'endométriose, même les cas complexes des patientes « discordantes ».



Une révolution dans la prise en charge de l'endométriose

Au-delà du diagnostic, c'est l'ensemble de la prise en charge de l'endométriose qui devrait être améliorée par l'arrivée d'Endotest® de Ziwig.

Cette innovation majeure limitera l'errance médicale et **permettra un diagnostic et un traitement précoces de l'endométriose**. Elle permettra de ralentir voire de stopper l'aggravation des douleurs (en réduisant le risque d'hypersensibilisation) et des autres symptômes, d'optimiser la prise en charge de l'infertilité et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

Le test salivaire Endotest® de Ziwig permettra de réduire le délai moyen de diagnostic de 8 ans à quelques jours.

Endotest® de Ziwig rend obsolète la pratique de la coelioscopie diagnostique et devrait permettre d'éviter les interventions chirurgicales inutiles, notamment chez les patientes ayant une symptomatologie proche de l'endométriose mais non porteuses de la maladie.

Endotest® de Ziwig bénéficie d'un marquage CE. Sa mise à disposition des patientes fait actuellement l'objet d'une concertation avec les autorités de santé françaises, en vue de son inscription dans le parcours de soin et de son éventuel remboursement par l'assurance maladie.

Il devrait, à terme, permettre une réduction importante du coût médico-social de la maladie et contribuer à la démocratie sanitaire en permettant à toutes patientes, y compris celles résidant dans des déserts médicaux, de profiter d'un diagnostic fiable, précoce et non invasif.

Ainsi, Endotest® de Ziwig devrait révolutionner le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose et constituer une avancée majeure pour la santé des femmes.

A propos de Ziwig

ZIWIG est une entreprise française dont l'ambition est d'améliorer la santé des femmes par une approche holistique et la mise au point d'outils diagnostiques ou pronostiques innovants et performants.

Cette démarche, en permanence guidée par la recherche d'excellence, repose sur l'étroite collaboration d'experts médicaux français et d'ingénieurs spécialistes de technologies de pointe, telles que l'intelligence artificielle et le séquençage à haut débit des ARN humains.

Elle contribue à l'émergence d'une médecine de précision, individualisée, prédictive et participative, au service du bien-être et de la qualité de vie des femmes.

La technologie innovante de Ziwig fait actuellement l'objet d'un accompagnement institutionnel (notamment par la HAS) afin que toutes les femmes présentant une symptomatologie évoquant une endométriose puissent en bénéficier.

www.ziwig.com

Références bibliographiques

- ¹ Zondervan KT et al. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):9
- ² <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose>
- ³ https://www.endomind.eu/wp-content/uploads/2019/02/Reflexions_sur_l'endometriose_en_france.pdf
- ⁴ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
- ⁵ https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2020/07/Hypersensibilisation_Endofrance-SPloteau.pdf
- ⁶ Haute Autorité de Santé. *Prise en charge de l'endométriose. Fiche de synthèse. Décembre 2017.*
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_de-marche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
- ⁷ Kanj O. *Evaluation économique de la prise en charge de l'endométriose.*
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02080162v2/document>
- ⁸ Fourquet J et al. *Fertil Steril* 2010; 93(7): 2424–2428.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860000/pdf/nihms147074.pdf>
- ⁹ Kiesel L et al. *Climacteric* 2019;22(3):296-302.
- ¹⁰ Nisenblat V et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016 (5):CD012179.
- ¹¹ Baulande S et al *Medsci* 2014; 30 : 289-296
- ¹² Agrawal S et al. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):599
- ¹³ Panir K et al. *Hum Reprod Update* 2018;24(4):497-515.
- ¹⁴ Dana PM et al. *Biomark Med* 2020;14(13):1277-1287.
- ¹⁵ Moustafa S et al. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(4):557.e1-557.e11
- ¹⁶ Bendifallah S. et al. *J Clin Med* 2022 ; 11(3):612. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>
- ¹⁷ Dabi Y. et al. *Diagnostics (Basel)* 2022 ; 12(1):175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010175>

Communication et relations presse :

Marie-Hélène Coste, MHC – Finn Partners

marie-helene.coste@finnpartners.com

06 20 89 49 03

Véronique Simon-Cluzel, MHC – Finn Partners

veronique.simon-cluzel@finnpartners.com

06 68 86 32 30