

variants génétiques, mais détecter ces variants dans le génome ne suffit pas pour expliquer son apparition ni prédire son évolution (voir Une pathologie éclairée par la génomique, page 58). De plus, le degré d'adhérence entre les organes, le nombre et l'emplacement des lésions ne sont pas corrélés à la gravité des symptômes qui, outre la douleur, incluent saignements abondants, gêne lors des rapports sexuels et de la défécation, voire infertilité. De même, les traitements n'ont pas toujours l'effet escompté. Si certaines patientes trouvent un soulagement dans la chirurgie et les médicaments, d'autres, même avec peu de lésions, essaient tous les remèdes connus sans que leur douleur diminue pour autant.

Pendant des décennies, l'endométriose a été ignorée. Mais il y a quelques années, les combats pour les droits des patientes, l'activisme sur les médias sociaux et les mouvements féministes ont attiré l'attention sur la question, et la communauté médicale a commencé à reconnaître qu'elle avait toujours sous-estimé les problèmes de santé des femmes. Aujourd'hui, des chercheurs développent des outils pour étudier les origines complexes de l'endométriose, la diagnostiquer et concevoir des traitements ciblés.

L'ÉNIGME DE L'INVASION

«Tout d'abord, comment les tissus sortent-ils de l'utérus?», demande Linda Griffith, professeuse à l'institut de technologie du Massachusetts. À la fois directrice scientifique du centre de recherche sur les pathologies gynécologiques de l'institut et patiente atteinte d'endométriose, elle s'intéresse de près à cette question. Personne ne sait avec certitude comment ou pourquoi des cellules endométriales apparaissent hors de l'endomètre.

La théorie dominante, dite «de la régurgitation», remonte à près d'un siècle. John Sampson, un gynécologue américain, a observé que du liquide menstruel contenant des cellules de l'utérus peut remonter les trompes de Fallope. Il a alors formulé l'hypothèse suivante: des fractions de ce fluide se colleraient aux organes pelviens et à la paroi abdominale, ou flotteraient dans le liquide pelvien et se propageraient vers des sites éloignés. Cela arriverait à presque toutes les femmes et, en temps normal, le système immunitaire éliminerait ces éléments. Mais parfois, les cellules s'implanteraient à l'endroit où elles se seraient posées. Le tissu mal placé agirait alors comme s'il était encore dans l'utérus: il produirait des récepteurs hormonaux et répondrait aux signaux hormonaux. Chaque mois, il se développerait en même temps que la muqueuse utérine, sécréterait des hormones et se détacherait à la fin du cycle, mais le sang et les tissus resteraient piégés dans le bassin et déclencheraient

une inflammation. Avec le temps, l'inflammation conduirait à la formation d'adhérences.

Depuis cette proposition de Sampson, les chercheurs sont divisés sur la cause de la maladie. Le défaut se situe-t-il dans la «graine», les cellules endométriales rebelles, ou dans le «sol», l'environnement abdominal où ces cellules s'implantent et se propagent? Les thèses en faveur de la graine accusent des cellules



Il est probable qu'il n'y ait pas une seule maladie, mais plusieurs



endométriales ou des cellules souches défec-tueuses. Celles en faveur du sol affirment que l'endométriose est avant tout un dysfonctionnement immunitaire. Une troisième interprétation coupe la poire en deux en proposant que le sol modifie la graine. «Les femmes atteintes d'endométriose auraient des cellules endométriales normales jusqu'à ce que certaines s'implantent et créent des changements dans le tissu», explique Linda Griffith. L'inflammation associée perturberait le contrôle hormonal de la croissance des cellules endométriales, ce qui favoriserait celle-ci. À l'appui de cette thèse, lors d'une expérience menée en 2006, des chercheurs ont réussi à provoquer l'endométriose en injectant une muqueuse utérine normale dans la cavité pelvienne de femelles babouins.

Il est en fait probable qu'il n'y ait pas une seule maladie, mais plusieurs. Les symptômes surviennent parfois dès le premier jour des premières règles, soit bien avant que des lésions dues aux menstruations aient pu se développer. Selon plusieurs chercheurs, les patientes concernées auraient eu un flux rétrograde de cellules endométriales pendant le saignement vaginal qui se produit souvent chez les bébés peu après la naissance. Ou alors des cellules endométriales ou des cellules souches se seraient retrouvées à l'extérieur de l'utérus durant le développement fœtal, et auraient parfois atteint les poumons ou le cerveau (on a détecté des traces de ces cellules errantes dans des fœtus avortés ou ayant subi une fausse couche). À l'instar du cancer, l'endométriose aurait donc de nombreuses causes et manifestations.

Une constante est cependant la douleur. Une des choses les plus difficiles à entendre pour les femmes atteintes est que celle-ci est

«dans leur tête». De fait, le corps médical a toujours minimisé la souffrance féminine. En 2008, une étude menée à l'université de Pennsylvanie à Philadelphie a révélé que les femmes attendent plus longtemps que les hommes dans les salles d'urgence avant de recevoir un traitement pour la même douleur abdominale, et qu'elles ont 13 à 25% moins de chances que leurs homologues masculins de recevoir des analgésiques opioïdes. Une étude antérieure portant sur des patients atteints de maladies cardiaques a révélé que les infirmiers étaient plus enclins à administrer des analgésiques aux hommes et à donner des sédatifs aux femmes. Et même lorsque les femmes reçoivent un analgésique, le médicament pourrait être moins sûr et moins efficace pour elles, car nombre d'études sur la douleur ont été menées sur des hommes ou des souris mâles.

UN ÉCOSYSTÈME DE DOULEUR

Une raison pour laquelle médecins – et patientes – minimisent la douleur causée par l'endométriose est que celle-ci se manifeste pendant les menstruations, au moment où les femmes sont «censées» se sentir mal. «La douleur est très subjective. Les crampes sont la seule douleur considérée comme “normale”, et il est difficile de savoir quand cette douleur est anormale», explique Hugh Taylor, directeur du département d'obstétrique, de gynécologie et des sciences de la reproduction à la faculté de médecine de l'université Yale, aux États-Unis. De plus, les normes sociales ont empêché les discussions ouvertes sur les douleurs menstruelles, lors des rapports sexuels ou de la défécation, qui sont autant de signaux d'alarme de l'endométriose. «Heureusement, dit-il, ces obstacles disparaissent.»

Les experts s'accordent à dire que trop de médecins passent encore à côté de cette pathologie, par manque d'information. Et lorsque l'endométriose n'est pas diagnostiquée, elle s'aggrave souvent. «Le tissu endométrial mal placé présente une concentration plus élevée d'aromatase, une enzyme qui rend l'hormone œstrogène majoritaire dans les lésions, ce qui favorise leur croissance», explique Pamela Stratton, gynécologue et chirurgienne des Instituts américains de la santé. Les lésions deviennent aussi résistantes à la progestérone, ce qui empêche cette hormone de freiner la croissance de l'endomètre et de combattre l'inflammation. Par conséquent, l'inflammation règne: des prostaglandines (des molécules de signalisation qui se forment plus vite lorsque des tissus sont endommagés) et des protéines pro-inflammatoires appelées «cytokines» agissent sur les terminaisons nerveuses et augmentent la sensibilité à la douleur. Avec le temps, des adhérences se forment et interfèrent avec la fonction des organes pelviens, provoquant davantage de douleur.

EN CHIFFRES

10 %

L'endométriose touche environ 10 % des femmes en âge de procréer dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé, soit environ 190 millions de femmes.

11 heures

Les douleurs et autres symptômes liés à cette maladie réduisent la productivité des femmes de près de 11 heures par semaine – 7 % d'une semaine de 40 heures – selon une étude sur plus de 1 400 femmes dans dix pays, publiée en 2011 par le consortium international Global Study of Women's Health.

14 milliards

Les coûts sociétaux de la maladie – directs comme les soins de santé et indirects comme la perte de productivité au travail – s'élèvent à 72 milliards d'euros par an aux États-Unis et à 14 milliards d'euros en France, selon une étude réalisée en 2012 par la World Endometriosis Research Foundation et réévaluée en 2016 en tenant compte de l'inflation.

14 millions

Le financement de la recherche sur cette maladie reste sans commune mesure avec ses coûts sociétaux. En 2021, les États-Unis ont attribué 14 millions d'euros à cette recherche, alors que le budget de celle consacrée à la lutte contre le diabète s'élevait à plus d'un milliard d'euros. Les deux maladies touchent à peu près la même proportion de personnes.

Une caractéristique étrange de la douleur associée à l'endométriose est qu'elle est peu liée à la gravité des lésions ou à leur localisation. Une femme présentant peu de lésions peut avoir l'impression que ses organes pelviens sont pulvérisés dans un hachoir à viande, alors qu'une patiente au «stade IV» de la maladie, avec des grosseurs dépassant de son ventre, ne ressentira aucune douleur. Certaines lésions, comme celles qui touchent la paroi musculaire de l'utérus (on parle alors d'«adénomyose») sont par ailleurs difficiles à voir lors de l'intervention chirurgicale, alors que les patientes souffrent le martyre. Enfin, pour de nombreuses femmes, la douleur persiste même après la résorption des lésions ou leur ablation chirurgicale.

À ce stade, le problème est devenu un trouble du système nerveux central, explique Pamela Stratton. Le cerveau a géré des signaux de douleur pendant si longtemps qu'il ne peut plus s'arrêter. Dans cet état, appelé «sensibilisation centrale», le câblage neuronal s'est remodelé pour être «attentif à la douleur». Toute perturbation mineure, y compris l'ovulation, les menstruations et les rapports sexuels, déclenche et perpétue la douleur. Pamela Stratton explore des traitements pour atténuer ces douleurs et annuler la sensibilisation centrale. Son idée est que si un médicament parvenait à soulager les patientes pendant une période prolongée, le système nerveux central serait en mesure de réinitialiser son seuil de douleur. Elle mène actuellement des recherches sur la toxine botulique. Injectée dans le plancher pelvien, le groupe de muscles situé à la base du bassin, cette neurotoxine bloque la transmission des signaux nerveux aux muscles, ce qui empêche la survenue des spasmes et donc, peut-être, perturbe des molécules impliquées dans la signalisation de la douleur. Les premiers essais cliniques, publiés en 2019 et 2021, suggèrent que le traitement est efficace, et ce, pendant plus d'un an chez certaines patientes. Il s'agit à présent de consolider ces travaux à plus grande échelle.

Les enjeux sont importants. La douleur chronique entraîne insomnie, anxiété, dépression, irritabilité et brouillard cérébral. Plusieurs études de neuro-imagerie ont révélé des modifications de la matière grise de patients souffrant de douleurs chroniques, notamment une perte de volume dans l'hippocampe (qui expliquerait les troubles de la mémoire) et dans le cortex préfrontal (qui serait responsable des déficits cognitifs et de régulation de la douleur observés). En 2004, en suivant des patients souffrant de douleurs dorsales chroniques, des chercheurs de l'université Northwestern, dans l'Illinois, ont ainsi comparé la perte de volume de la matière grise – 1,3 centimètre cube par an – aux effets de dix à vingt ans de vieillissement normal. Les femmes atteintes d'endométriose n'échappent