

«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

UNE INVASION DOULOUREUSE

L'endométriose est une affection douloureuse qui touche environ 10 % des femmes dans le monde et laisse les scientifiques perplexes. Elle survient lorsque des cellules endométriales, qui normalement tapissent les parois de l'utérus, s'en échappent et se développent ailleurs, provoquant une inflammation et la formation de tissu cicatriciel ou adhérences.

Menstruations rétrogrades

Selon une théorie dominante, l'endométriose survient lorsque le liquide menstruel reflue dans les trompes de Fallope. Où qu'elles atterrissent, les cellules endométriales continuent de se multiplier et de se détacher au rythme du cycle menstruel, et le sang et les tissus piégés entraînent la formation d'adhérences et une inflammation.

Trompe
de Fallope

Adhérence
(tissu cicatriciel)

Menstruation
rétrograde

Adénomyose

Lorsque le tissu endométrial se développe dans la paroi musculaire de l'utérus, le diagnostic est souvent difficile et douloureux, car il n'existe pas de moyen simple de prélever le tissu.

Adhérence
(tissu cicatriciel)

INTESTIN

Lésions
endométriales

UTÉRUS

VESSIE

PELVIS

UTÉRUS

OVAIRE

Trompe de Fallope pincée

Les adhérences endométriales, formées de tissu cicatriciel, sont parfois si développées qu'elles englobent et compriment les organes, jusqu'à pincer un ovaire ou une trompe de Fallope et bloquer le passage d'un ovule. C'est une des façons dont cette maladie perturbe la fertilité.

Kyste de chocolat (endométriome)

Il arrive que du tissu endométrial s'accumule en une masse qui repose sur un ovaire. Potentiellement douloureux, ces kystes sont susceptibles d'endommager l'ovaire, voire de l'empêcher de libérer des ovules.

pas à ce processus: en 2012, une étude sur une soixantaine de femmes, dont des patientes souffrant d'endométriose et de douleurs pelviennes chroniques, a révélé chez ces dernières un rétrécissement du thalamus, de l'insula et d'autres régions cérébrales associées à la modulation de la douleur.

UN FLÉAU POUR LA FERTILITÉ

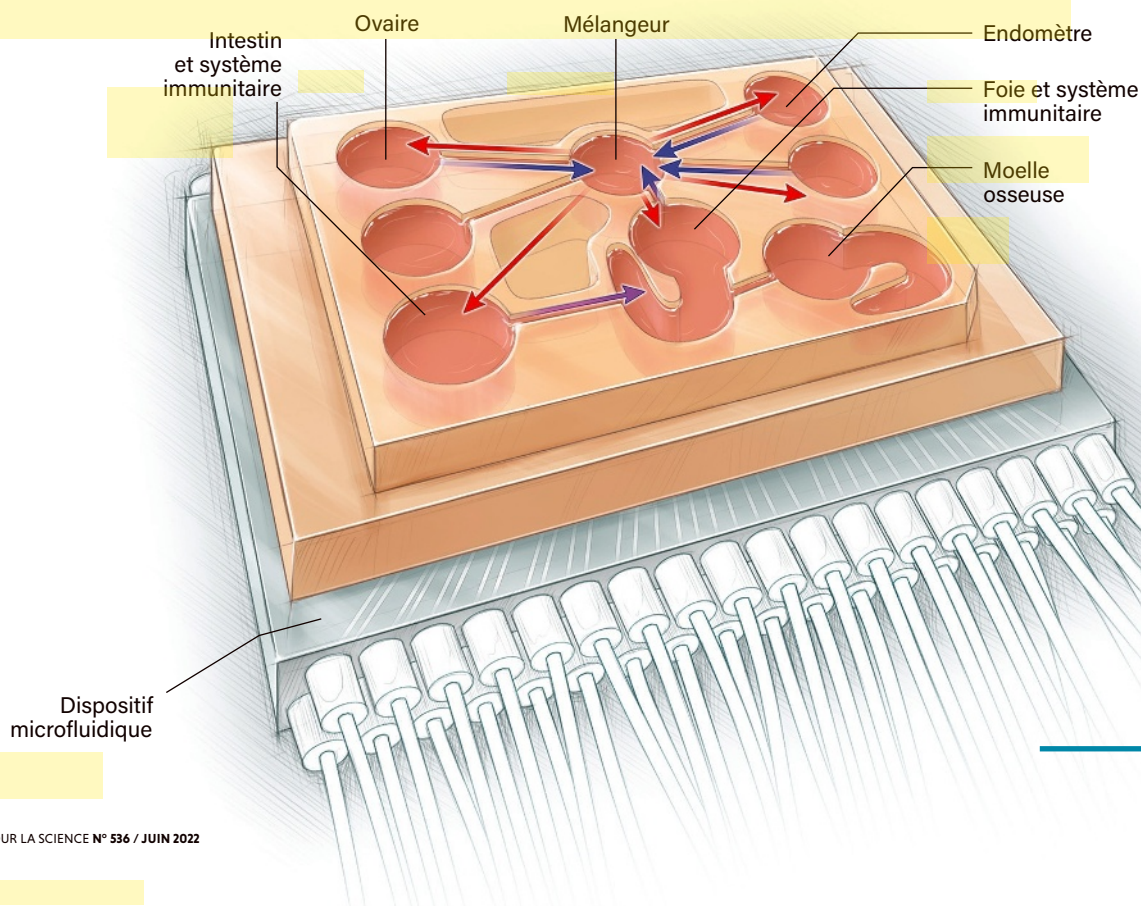
L'infertilité est une des principales craintes des femmes atteintes d'endométriose. Environ la moitié des femmes infertiles souffrent de cette maladie. Il arrive qu'une obstruction de la trompe de Fallope empêche l'ovule de passer de l'ovaire à l'utérus, ou qu'une inflammation due à une cicatrice ou à une intervention chirurgicale autour des ovaires compromette la qualité et la quantité des follicules ovariens, les agrégats de cellules qui contiennent les ovules. Des cytokines pro-inflammatoires et d'autres éléments présents dans le liquide qui entoure les organes pelviens – le liquide péritonéal – sont par ailleurs susceptibles de réduire la mobilité des spermatozoïdes dans les trompes de Fallope et d'endommager les ovules et les embryons.

Les hormones aussi sont parfois touchées. La conception est une symphonie hormonale et immunologique; mais avec l'endométriose, le chef d'orchestre a disparu. Habituellement, après l'ovulation, la concentration de récepteurs des œstrogènes dans la paroi utérine diminue, ce qui prépare la paroi pour la nidation. La concentration de progestérone augmente, ce qui prépare la muqueuse endométriale à recevoir l'ovule fécondé et à le nourrir. L'hormone calme l'utérus et empêche les contractions. Mais, chez une femme atteinte d'endométriose, la muqueuse utérine est résistante à la progestérone et l'hormone concurrente, l'œstradiol, reste dominante, ce qui contribue à rendre l'environnement moins propre à la nidation. Même si l'implantation a lieu, la résistance à la progestérone augmente le risque de fausse couche et de naissance prématurée.

Pour ajouter à la complexité du problème, l'endomètre héberge un microbiote – un ensemble de microorganismes –, qui se dérègle aussi en cas d'endométriose. Des études récentes suggèrent que, chez la plupart des femmes, ce microbiote est majoritairement

DES ORGANES SUR UNE PUCE

Plusieurs équipes conçoivent des versions miniatures d'organes (ou organoïdes) pour tester des traitements contre l'endométriose. Ces avatars, appelés « organes sur puce » (*ci-dessous PhysioMimetics, développé à l'institut de technologie du Massachusetts*), contiennent des cellules vivantes qui seront exposées à des hormones, médicaments et autres molécules. Chaque plateforme présente un ensemble de mini-organes importants pour les processus pathologiques et une chambre de mélange (mélangeur) qui simule la circulation systémique. Ici, la muqueuse utérine (endomètre) et l'ovaire sont reliés à l'intestin, au foie et à la moelle osseuse, qui interviennent dans le métabolisme des médicaments et la réponse immunitaire.



constitué de bactéries *Lactobacillus*, qui joueraient un rôle dans l'implantation et le soutien de l'embryon en croissance. Une hypothèse est que l'inflammation chronique causée par l'endométriose tuerait les lactobacilles, créant un déséquilibre microbien dans l'utérus qui perpétuerait l'inflammation et l'infertilité potentielle. En 2016, une enquête préliminaire d'Inmaculada Moreno, de l'université Stanford, en Californie, et ses collègues auprès de 35 femmes suivant une procédure de fécondation *in vitro* a révélé que lorsque des bactéries autres que les lactobacilles dominent, comme c'est le cas dans l'endométriose, les chances que l'embryon s'implante sont trois fois plus faibles et le nombre de fausses couches augmente.

Il arrive néanmoins que l'issue soit heureuse. Environ 43 à 55% des patientes atteintes d'endométriose (selon le stade de la maladie) sont enceintes au bout d'un cycle de fécondation *in vitro* et, une fois l'embryon implanté, les chances que le bébé naisse en vie sont similaires à celles pour les femmes non touchées. Dans le milieu hormonal de la grossesse, les symptômes disparaissent généralement. L'allaitement est lui aussi lié à un risque moindre d'endométriose. Une étude publiée en 2017, issue d'un ensemble de données portant sur plus de 70 000 femmes américaines, a en effet montré que pour chaque période de trois mois d'allaitement exclusif, le risque de développer la maladie diminue de 14% par rapport à un allaitement de moins d'un mois. Une étude menée en 2021 en Italie suggère par ailleurs que l'allaitement exclusif réduit les symptômes des femmes qui souffraient déjà d'endométriose avant leur grossesse et diminue la taille des kystes ovariens associés.

BIENTÔT UN DIAGNOSTIC SANGUIN ?

Comprendre l'origine de la maladie et ce qui influe sur son évolution est une chose, la diagnostiquer et la traiter en est une autre. Actuellement, le délai entre l'apparition de la douleur et le diagnostic reste très long – sept ans en moyenne –, en partie parce que ce dernier nécessite une intervention chirurgicale. La maladie serait dépistée beaucoup plus tôt si un simple test sanguin, salivaire ou urinaire, suffisait à l'identifier. Mais quel signal rechercher ?

Ces dernières années, plusieurs laboratoires se sont concentrés sur les microARN, de courtes séquences non codantes d'ARN qui régulent l'expression des gènes et sont excrétées par les tissus. À partir de 2016, le groupe de Hugh Taylor en a identifié six dont les quantités diffèrent dans le sang des patientes atteintes d'endométriose par rapport aux sujets témoins. L'entreprise du chercheur, DotLab, utilise ces microARN comme base du premier

test sanguin ou salivaire pour diagnostiquer l'endométriose. Après une première étude encourageante en 2020, DotLab a lancé un essai clinique sur une cohorte de 750 femmes, dont les premiers résultats devraient être disponibles cet automne.

Plusieurs équipes travaillent aussi à améliorer la prise en charge de la maladie. Pour Julie Kim, professeuse d'obstétrique et de gynécologie à l'université Northwestern, dans quelques années le traitement d'une patiente nouvellement diagnostiquée débutera peut-être avec une biopsie de la peau. Les cellules recueillies à partir d'un minuscule prélèvement cutané sur la cuisse ou la hanche seraient modifiées pour devenir des cellules souches pluri-potentes induites, capables de se transformer en n'importe quelle cellule de l'organisme : cellules endométriales, hépatiques, rénales, etc. Chaque type cellulaire serait utilisé pour ensemençer un « micro-organe » sur un circuit électrique de la taille d'une tablette représentant son corps – son avatar médical.

Plusieurs avatars d'organes sur puce existent déjà. Celui que Julie Kim a construit avec son équipe, Evatar, est un appareil reproducteur féminin miniature, avec des micro-ovaires, des trompes de Fallope, un utérus, un col de l'utérus et un foie. Comme d'autres avatars de patients, les micro-organes d'Evatar sont logés dans des vaisseaux de taille minuscule qui reposent sur une plaque reliée à un ordinateur. Du sang artificiel circule dans des microcanaux qui relient les organes, transportant de l'un à l'autre hormones, nutriments, facteurs de croissance et agents immunitaires. Une patiente munie d'un Evatar saurait grâce à lui quels médicaments sont les plus susceptibles de l'aider. Le laboratoire de Julie Kim a fourni une preuve de concept de l'Evatar et travaille depuis à développer cet outil.

Pour Linda Griffith, créer des avatars pour chaque patiente aura un coût prohibitif. Elle espère plutôt classer les femmes atteintes d'endométriose en fonction de plusieurs marqueurs moléculaires, comme pour le cancer du sein, et développer des médicaments qui cibleraient chaque catégorie ainsi définie. Il n'y aurait alors besoin que d'un avatar par type d'endométriose pour les tester. La plateforme d'organes sur puce que son équipe développe, nommée PhysioMimetics, connecte jusqu'à dix mini-organes sur un circuit intégré, dont un minuscule endomètre (voir l'encadré page ci-contre).

Malgré ces promesses, la communauté médicale a encore beaucoup de chemin à parcourir. Comme le kudzu, l'endométriose est difficile à maîtriser. Pour la vaincre, il faudra un effort concerté des chercheurs et des médecins, ainsi qu'un véritable engagement financier d'une société enfin prête à prendre cette maladie au sérieux. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. Stratton *et al.*, **Randomized, placebo-controlled trial of botulinum toxin for endometriosis-related chronic pelvic pain**, *Fertility and Sterility*, 2021.

R. Prosperi Porta *et al.*, **Effects of breastfeeding on endometriosis-related pain : A prospective observational study**, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021.

I. Moreno *et al.*, **Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure**, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016.

S. As-Sanie *et al.*, **Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain : A voxel-based morphometry study**, *Pain*, 2012.