

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.

L'ESSENTIEL

> En étudiant le génome de patientes atteintes d'endométriose, on a identifié pour l'heure quelque 25 gènes dont des variants prédisposent très fortement les femmes à développer la maladie.

> Ces gènes sont impliqués dans des fonctions diverses comme l'immunité, le métabolisme des hormones ou l'adhérence entre cellules.

> Les gènes, cependant, n'expliquent pas tout. Chez 50 % des cas, la cause est à chercher dans l'environnement des cellules dont le fonctionnement est perturbé.

> Il semble ainsi exister non pas une, mais plusieurs endométrioses, chacune fruit d'une combinaison de différentes causes.

LES AUTEURS



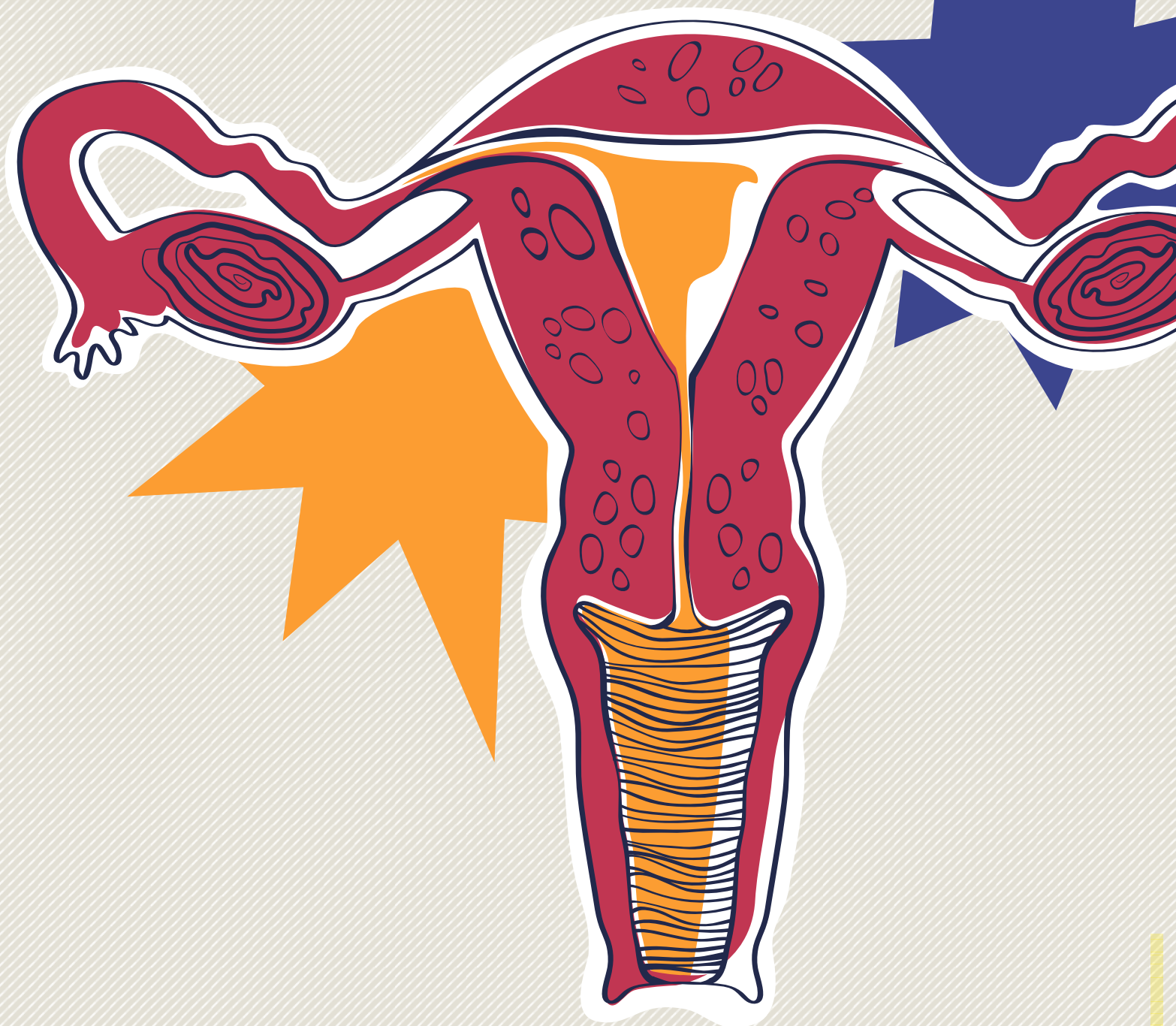
DANIEL VAIMAN
directeur
de recherche
de l'Inserm
et responsable de
l'équipe Des gamètes
à la naissance
à l'institut Cochin,
à Paris



MARINA KVASKOFF
épidémiologiste
de l'Inserm au sein
de l'équipe
Exposome et
hérédité à l'institut
Gustave Roussy,
à Villejuif



CHARLES CHAPRON
chirurgien
gynécologique
et obstétrique
à l'hôpital Cochin,
à Paris



Une pathologie éclairée par la génomique

Grâce aux techniques de séquençage à haut débit, un portrait plus précis de l'endométriose se dessine et révèle une maladie complexe et hétérogène.



Dans le roman *Belle du Seigneur* (1968), Albert Cohen donne la parole à l'un de ses personnages souffre-douleurs, Adrien Deume, fonctionnaire inefficace et peu zélé de la Société des nations (ancêtre infortunée de l'ONU), fier d'expliquer à son épouse, l'adorable Ariane, toutes les occasions qu'il a d'économiser son énergie en prenant des congés :

« D'abord, chaque mois, le jour d'absence dont tout fonctionnaire peut bénéficier sans certificat médical, article trente et un du statut du personnel. Tu penses bien que j'en profite. (Il nota.) Ci, douze jours de repos supplémentaire par an! (Une explication est nécessaire. Ledit article trente et un visait en fait certaine indisposition féminine, mais les pudiques rédacteurs du statut du personnel n'avaient pas osé le spécifier. En conséquence, les fonctionnaires mâles avaient aussi le droit d'être indisposés un jour par mois, sans avoir à fournir de justification médicale.) »

Les douleurs des femmes pendant les règles étaient et sont encore considérées comme une donnée, une réalité reflétant une situation normale. Pourtant, certaines femmes ne souffrent pas pendant leurs menstruations et, au contraire, d'autres connaissent des douleurs insupportables, à des niveaux extrêmement forts, assimilables sur des échelles individuelles à celles de l'accouchement, de coliques néphrétiques ou de fractures osseuses. Cette

réalité, probablement mâtinée de considérations philosophico-religieuses sur la nécessaire souffrance des filles d'Eve, a été amplifiée par la prosopopée des paroles des prophètes dans les exégèses de la Bible. La masculinité sans partage de la profession médicale jusqu'au début du xx^e siècle a sans doute aggravé cette perception, qui a rendu inaudible le tourment des femmes concernées et a empêché de progresser dans la compréhension biologique et médicale de celui-ci.

À partir du début des années 1920, cependant, des tentatives de définition clinique de ces douleurs intenses sont apparues et ont abouti à l'identification d'un syndrome distinct et particulier, l'endométriose. Outre les douleurs pendant les règles (dysménorrhées), les patientes atteintes de cette maladie sont susceptibles de souffrir pendant les rapports sexuels (dyspareunies), la défécation, la miction, voire en permanence. Depuis une vingtaine d'années, la prise en compte médicale de cette maladie s'améliore sans discontinuer et les recherches pour la comprendre et la traiter se multiplient. Aujourd'hui, le portrait qui se dessine est celui d'une pathologie chronique complexe, hétérogène et multifactorielle susceptible de débuter dès le développement embryonnaire.

L'endométriose est caractérisée par l'implantation de tissu utérin modifié en dehors de la cavité utérine – on parle de « position ectopique », par opposition à sa position naturelle, « eutopique ». Comme le tissu eutopique, le