

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

ET LA POLLUTION ?

En 1999, dans un essai intitulé *The Curse* (« La Malédiction ») destiné à briser le tabou sur l'évocation des règles dans la littérature, l'écrivaine américaine Karen Houppert évoque l'endométriose, la liant possiblement à l'exposition à la dioxine, un polluant persistant dans l'environnement. Ce sujet avait connu une certaine couverture médiatique dans les années 1990. L'impact subtil de l'environnement sur l'endométriose n'est pas clair, les études conduites jusqu'à présent étant hétérogènes. Cependant, les dernières métaanalyses mettent en évidence des associations avec certaines dioxines, des polychlorobiphényles et des pesticides organochlorés.

tissu ectopique répond aux hormones sexuelles et se déploie progressivement au rythme des cycles. Les lésions apparaissent sur les ovaires (endométriome ovarien) ou en différents sites de la cavité abdominale (sur les ligaments utérinosacrés, qui fixent l'utérus au sacrum, sur les parois vaginale, rectale, vésicale, ou encore sur le péritoine, membrane qui tapisse l'abdomen, le pelvis et les viscères) et cela de façon superficielle ou profonde. Chez au moins 30% des patientes (avec ou sans lésions extra-utérines), des lésions affectent spécifiquement le muscle utérin. On parle alors d'adénomyose. Les lésions abdominales d'endométriose sont plus fréquentes du côté gauche du pelvis : en 2011, une étude de 77 patientes dans un centre de fécondation *in vitro* à Düsseldorf, en Allemagne, a montré que 55,8% d'entre elles présentaient des lésions seulement à gauche, 6,5% seulement à droite et 37,7% des deux côtés.

Cette distribution suit la circulation normale du liquide qui enveloppe les organes dans la cavité abdominale – le liquide péritonéal – et les endroits de stase de ce fluide, comme la poche de Douglas, cul-de-sac joignant les parois externes de l'utérus et du gros intestin. Mais dans des cas rares, on détecte des lésions au-dessus du diaphragme, sur les poumons ou la plèvre, une membrane qui recouvre ces derniers et la paroi thoracique intérieure. Il est donc vraisemblable que dans certains cas, les lésions soient dues à la migration de cellules utérines dans la circulation sanguine.

DE MULTIPLES FACTEURS DE PRÉDISPOSITION

Les facteurs exogènes connus de prédisposition à la maladie sont peu nombreux et variés : âge précoce aux premières règles, cycles menstruels courts, faible nombre d'enfants, faible poids de naissance... D'autres facteurs sont à l'étude, comme l'indice de masse corporelle, l'alimentation, l'activité physique, ou l'absorption de tabac, de caféine ou d'alcool, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de lien clair. Cette multiplicité des facteurs possibles de

risque suggère qu'il n'existe pas une, mais des endométrioses. Ce que confirme la recherche de marqueurs de la maladie.

La douleur est, avec l'infertilité, l'un des effets majeurs qui caractérisent cette pathologie. Une piste pour la diagnostiquer consiste donc à essayer de connecter le ressenti des patientes avec des marqueurs objectifs. Dans l'endométriose, on distingue trois principaux types de douleurs : les dysménorrhées, les dyspareunies et les douleurs pelviennes non menstruelles. Toutefois, non seulement la douleur est une notion éminemment subjective, mais les chercheurs n'utilisent pas toujours la même échelle de douleur dans leurs études. Surtout, la douleur n'est pas systématique dans l'endométriose et n'est pas forcément corrélée à la taille des lésions. Une hypothèse est que les différences seraient liées à l'innervation de ces dernières, qui varierait selon les patientes. Avec des collègues, nous avons ainsi montré en 2010 chez 12 patientes opérées pour une endométriose douloureuse que plusieurs gènes impliqués dans la neurogenèse étaient surexprimés dans les lésions par rapport à l'endomètre eutopique, ce qui suggère que les facteurs de croissance neuronale qu'ils codent interviennent dans l'apparition des douleurs. Néanmoins, nous n'avons pas observé de différence évidente d'expression des mêmes gènes entre les patientes qui éprouvaient une douleur plus intense et les autres. Ainsi, même si ces gènes constituent des marqueurs potentiels de la maladie, ils ne suffisent probablement pas à distinguer les différents types d'endométriose.

À LA RECHERCHE DES CAUSES DE LA MALADIE

Une étude que nous avons menée en 2016 montre à quel point la recherche de marqueurs de la maladie est compliquée. Lors de cette étude, nous avons examiné si des corrélations apparaissaient entre la description clinique de 113 patientes – caractéristiques de la maladie, antécédents, facteurs de risque – et l'étude histologique des lésions. Nous avons regardé en particulier (à l'aide de marquages immunologiques) les quantités, dans ces tissus, de plusieurs protéines connues pour avoir une production perturbée dans l'endométriose. Résultat : un profil de marquage de ces différentes protéines était corrélé avec des endométrioses pour lesquelles la base génétique était importante (plusieurs femmes de la même famille étaient affectées) ; en revanche, le profil opposé était associé à la tabagie. En d'autres termes, certaines endométrioses sont déterminées par la génétique et d'autres, par l'environnement, ce qui influe sur la signature moléculaire protéique que présentent les lésions. En somme, l'épidémiologie comme les marqueurs moléculaires nous renvoient un