

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

tableau ultracomplexe de la pathologie. Aussi la caractérisation et la compréhension des différentes formes de la maladie représentent-elles un des défis majeurs de la recherche sur l'endométriose.

C'est d'abord du côté de l'anatomie que l'on a recherché les origines de cette maladie. La plus ancienne explication avancée, énoncée il y a près d'un siècle, est la théorie de la régurgitation du gynécologue américain John Sampson: la distribution anatomique des lésions dans la cavité abdominopelvienne serait liée à l'implantation de cellules dans la cavité à la suite d'un reflux du liquide menstruel par les trompes de Fallope. Puis d'autres hypothèses ont peu à peu contribué à décrire cette maladie énigmatique et ses manifestations: des troubles de l'immunité empêcheraient l'organisme d'éliminer les cellules envahisseuses; des cellules souches qui, normalement, reconstituent le tissu utérin à chaque cycle, continueraient de remplir leur fonction hors de l'utérus; des

restes des précurseurs embryologiques de l'utérus et du vagin – les canaux de Müller – se redifférencieraient en tissu utérin ectopique... Sans oublier les migrations cellulaires par voie sanguine ou lymphatique, susceptibles de déposer des cellules endométriales hors de l'utérus – un mécanisme qui incite à considérer l'endométriose comme une pathologie métastatique bénigne. Il est probable que, selon les patientes, l'une ou l'autre de ces causes intervienne, voire plusieurs...

Depuis quelques années, cependant, les médecins explorent le génome des patientes à la recherche de profils plus à risque de développer la maladie. La première étape a consisté à mesurer l'héritabilité de l'endométriose, c'est-à-dire la part génétique de la maladie. Pour évaluer ce paramètre, on étudie la transmission de la pathologie dans des familles ou entre individus apparentés. Différentes études épidémiologiques de cohortes de patientes ont ainsi abouti à une héritabilité de l'endométriose d'environ 50%. Par

L'ARSENAL GWAS À L'ASSAUT DE L'ENDOMÉTRIOSE

Les nouvelles méthodes de biologie moléculaire permettent d'analyser simultanément des centaines de milliers, voire des millions de variants du génome, notamment ponctuels – les polymorphismes d'un seul nucléotide ou SNP. C'est grâce à de telles études, nommées GWAS pour *genome wide association studies* ou études d'association pangénomique, que l'on identifie les gènes de prédisposition à l'endométriose. En moyenne, dans

les trois milliards de bases qui composent le génome humain, il existe trois millions de différences ponctuelles entre deux humains pris au hasard. Nombre d'entre elles n'ont pas d'effet visible et servent de repères dans les études GWAS. Grâce à ces bornes, on a identifié plus de 3 000 gènes responsables de maladies monogéniques. Avec l'accroissement de la connaissance du génome humain, l'analyse de ces polymorphismes est de plus en plus fine et son coût

a considérablement diminué, ce qui a récemment ouvert aux généticiens la possibilité d'explorer des pathologies polygéniques comme l'endométriose. La méthode consiste à identifier de façon systématique des variants associés à un phénotype (en l'occurrence la maladie) et donc probablement localisés à proximité du groupe de gènes impliqué dans le phénotype analysé.

