

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.

