

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...

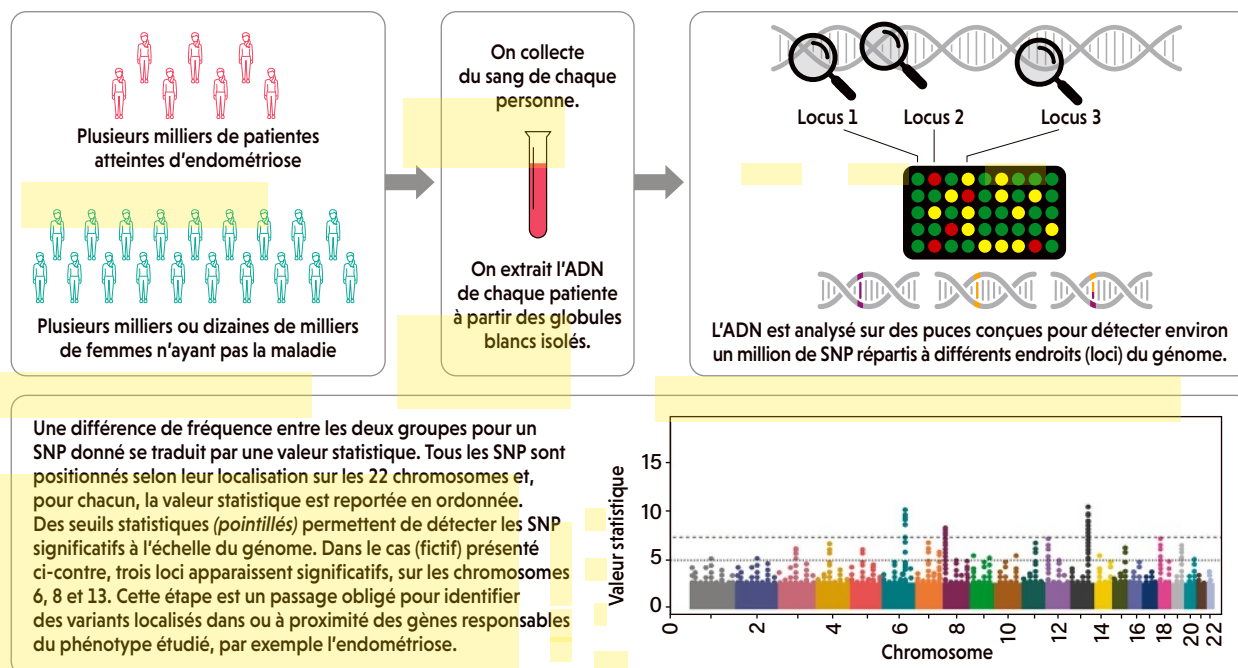
Depuis quelques années, cependant, les médecins explorent le génome des patientes à la recherche de profils plus à risque de développer la maladie. La première étape a consisté à mesurer l'héritabilité de l'endométriose, c'est-à-dire la part génétique de la maladie. Pour évaluer ce paramètre, on étudie 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.



exemple, en 2015, Rama Saha, de l'institut Karolinska, à Stockholm, et ses collègues ont analysé 28370 femmes, jumelles monozygotes ou dizygotes, et ont conclu à une héritabilité de 47%, contre 53% d'effets environnementaux, c'est-à-dire de facteurs autres que génétiques influant sur la survie, le développement et l'évolution.

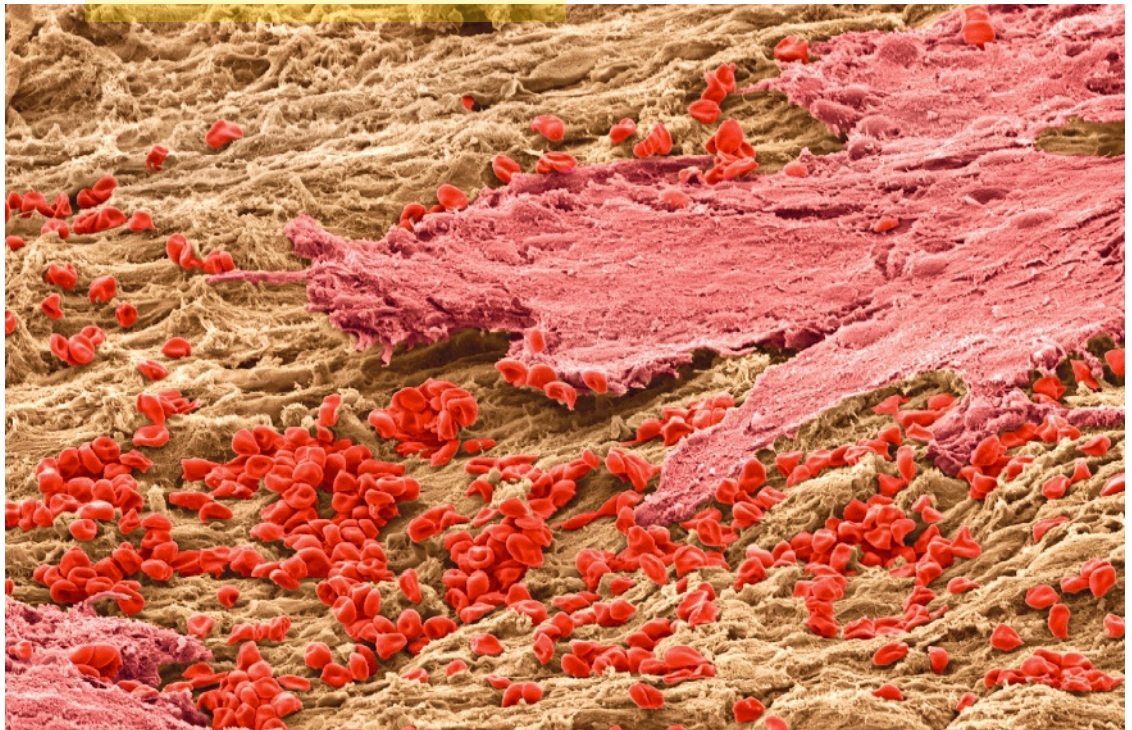
UNE MULTITUDE DE GÈNES IMPLIQUÉS

La génétique de l'endométriose est bien sûr complexe et il est certain que l'on ne pourra identifier des altérations d'un gène majeur expliquant tous les cas, ou même une majorité de ceux-ci. Néanmoins, à partir des années 2010, grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit, plusieurs équipes ont entrepris une série d'études massives et systématiques pour identifier les gènes de prédisposition à l'endométriose. Baptisées GWAS (*genome wide association studies* ou études d'association pangénomique), ces études sont fondées sur une approche appliquée aujourd'hui pour de très nombreuses maladies au déterminisme génétique complexe, comme l'endométriose (voir l'encadré page 61). Elles ont permis d'identifier une petite trentaine de gènes, dont 54 variants ponctuels – des « polymorphismes d'un seul nucléotide » ou SNP – prédisposent à l'endométriose. Ces gènes interviennent dans diverses fonctions biologiques: certains sont impliqués dans la régulation des processus

inflammatoires ou la réponse immunitaire, d'autres dans la croissance des vaisseaux sanguins (l'angiogenèse), d'autres encore dans le métabolisme des hormones sexuelles, l'adhérence entre cellules ou la régulation de la mort cellulaire programmée.

Toutefois, il ne suffit pas de repérer les variants qui prédisposent à l'endométriose. Il faut aussi comprendre comment ces variants contribuent à expliquer la part génétique de la maladie. Certains variants auraient-ils un poids statistique plus important que d'autres? Le génome humain contient deux copies – ou allèles – de chaque gène et il paraît plausible que chacune des versions à risque des allèles contribue au risque de développer une endométriose. Une façon simple (sans doute trop) de voir les choses est de considérer un modèle additif, où les différents variants à risque joignent leurs effets. Déjà, cependant, partant de cette hypothèse simple, on se heurte à des considérations mathématiques complexes.

Soient deux gènes notés A et B, chacun présentant deux variants notés A_1 et A_2 pour A, et B_1 et B_2 pour B. Imaginons que A_1 et B_1 augmentent chacun le risque de développer une endométriose de 5%, tandis que A_2 et B_2 n'ont pas d'effet. Si la probabilité d'endométriose dans la population totale est de 0,1 (ou 10%), une femme porteuse du variant A_1 sur un allèle de son gène A aura une probabilité de développer une endométriose de $0,1 + 0,1 \times 0,05$, soit 0,105. Si son génome compte un deuxième



L'endomètre (en rose sur cette photo prise en microscopie électronique à balayage) est le tissu cellulaire qui se développe dans l'utérus durant le cycle menstruel. Lors de l'ovulation, soit un œuf fécondé s'implante dans ce tissu, soit il se désquame, provoquant les règles. Dans l'endométriose, ce tissu se développe hors de la cavité utérine.