

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.

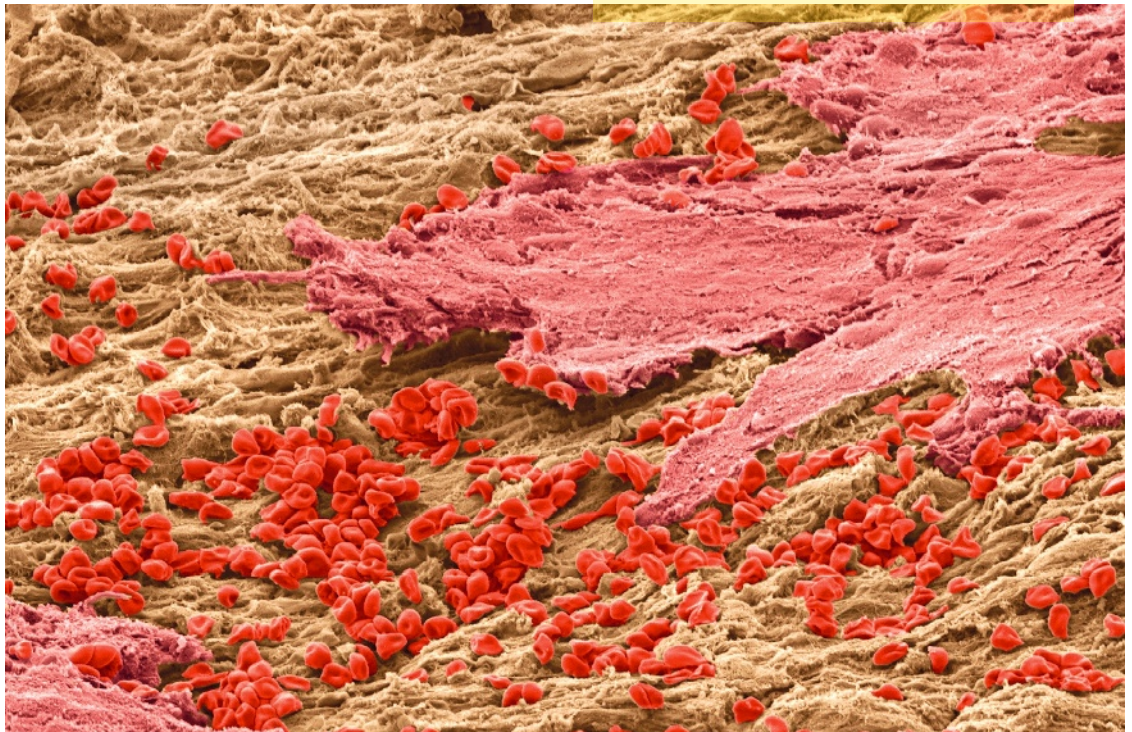
UNE MULTITUDE DE GÈNES IMPLIQUÉS

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.

allèle A₁, on peut envisager que cela augmente à nouveau le risque de 5%. La probabilité passe donc à 0,105+0,105×0,05, soit 0,11025. Et si, chez la même patiente, B₁ induit en plus un risque de même ampleur, deux allèles B₁ induiront un risque de 0,12155, qui sera donc le risque d'une patiente porteuse de deux allèles A₁ et deux allèles B₁.

Ce modèle simpliste présente de nombreuses limites, l'une d'elles étant que, en prenant en compte suffisamment de variants, on peut dépasser une probabilité de 1. Une autre limite, biologique celle-ci, est que le risque relatif auquel cette patiente malchanceuse est exposée par rapport à une patiente porteuse homozygote des deux autres allèles (c'est-à-dire le rapport des risques pour chacune) est de seulement 1,21. Il serait donc irréaliste d'utiliser cette seule information en vue d'une application clinique individuelle dans le cadre d'une médecine personnalisée.

Par exemple, il y a quelques mois, l'équipe de Krina Zondervan, à l'université d'Oxford, au Royaume-Uni, a identifié un gène – le gène *NPSR1*, qui code un récepteur impliqué dans l'inflammation – dont un variant particulier est associé à une forme sévère d'endométriose. De plus, les auteurs ont montré que, dans une endométriose induite chez la souris, un inhibiteur de ce récepteur atténue la progression de la maladie, l'inflammation et la douleur. Cependant, une limite de ce travail est que le risque induit par la mutation n'est que de 1,23, ce qui signifie que sur 100 patientes porteuses du « mauvais » variant, 12 développeront la maladie, contre seulement 10 dans la population générale. En d'autres termes, si l'inhibiteur est commercialisé, il ne soulagera à lui seul qu'une petite population de patientes. Chaque gène impliqué n'est qu'une part additionnelle du puzzle génétique de l'endométriose.

LA MATIÈRE NOIRE DE LA PART GÉNÉTIQUE

Actuellement, les études génomiques à haut débit ont permis d'identifier quelque 25 gènes très fortement associés au risque d'endométriose. Pourtant, tous ces gènes dans leur ensemble expliquent moins de 20% du risque génétique d'endométriose. Il y a plusieurs explications à cette « matière noire » de l'hérédité, probablement plus complémentaires qu'antagonistes. L'une d'elles est la mauvaise prise en considération de la variabilité des endométrioses des patientes incluses dans les études GWAS. On déduit en effet des protocoles utilisés que toutes les patientes de ces vastes études ont été placées dans un grand sac stochastique. Or l'endométriose est une pathologie hétérogène qui se présente sous différents types; sans une classification précise de ceux-ci, la « chasse génétique » entreprise dans

les GWAS revient à rechercher un ours blanc sur toute la Terre, sans restreindre le territoire aux zones glacées de l'Arctique et avec, de surcroît, une idée très approximative de ce à quoi ressemble un ours blanc.

Un autre aspect aggrave encore le problème: le groupe contrôle contient certainement une proportion de patientes souffrant d'endométriose non détectée, asymptomatique ou non. L'outil de repérage des ours blancs active son propre brouilleur! De fait, une meilleure définition clinique des patientes permet de détecter d'autres gènes liés à l'endométriose. En 2012, en comparant le génome de 127 patientes souffrant d'endométriose ovarien sans autre lésion avec celui de 317 femmes contrôles chez qui l'absence de lésion avait été confirmée, nous avons mis en évidence des variants d'un gène (le

ENDOMÉTRIOSE ET PATHOLOGIES DE LA GROSSESSE

La viviparité implique l'interaction intime et durable de deux organismes génétiquement disjoints, la mère et l'embryon, puis le fœtus. La complexité des mécanismes de dialogue entre l'endomètre et le placenta mis en jeu dans cette tolérance suggère que de petites altérations de l'équilibre construit suffisent à induire un échec reproductif. Or les lésions de l'endométriose sont corrélées avec des anomalies de la physiologie de l'endomètre eutopique : on observe des altérations de la méthylation (une modification chimique de l'ADN) dans ce tissu associées à des dérégulations de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'angiogenèse et la réponse aux hormones sexuelles.

On pourrait donc penser que l'impact de l'endométriose sur les mécanismes d'implantation ne fait aucun doute. Pourtant, cette idée a été longtemps débattue, comme l'attestent deux articles de synthèse publiés en miroir dans la revue *Fertility and Sterility* en 2017. Ce débat inattendu au sujet des liens entre endométriose et pathologies obstétricales résulte probablement du fait que nombre d'études reposent sur peu d'individus. Néanmoins, cette limite disparaît totalement dans une étude de Leslie Farland, de l'université de l'Arizona à Tucson, et ses collègues parue en 2019 et fondée sur une population massive de patientes. L'équipe s'est appuyée sur le suivi de 196 722 grossesses de 116 429 femmes, avec 8 875 endométrioses confirmées chirurgicalement. Une aggravation des conséquences obstétricales est manifeste : chez les personnes atteintes de la maladie, le taux d'avortement spontané augmente de 40 %, les grossesses ectopiques de 46 %, la mortalité de 27 %, les diabètes gestationnels de 35 %, les pathologies hypertensives de la grossesse de 30 %, les naissances prématurées de 16 %, et les faibles poids de naissance de 16 %. Des résultats cohérents avec ceux d'une récente méta-analyse de 33 études rassemblant un total de 3 280 488 patientes.

Ces deux études épidémiologiques ne fournissent pas d'interprétation mécanistique. On peut néanmoins supposer que les différences d'expression des gènes dans l'utérus jouent un rôle dans une implantation et une placentation défectueuses. Une autre observation contribue peut-être aussi à expliquer les risques accrus : les lésions d'endométriose sont connues pour se positionner sur les organes abdominaux et le péritoine ; nous avons cependant démontré en 2015 que, chez des patientes atteintes de la maladie, des lésions s'installent aussi sur les membranes fœtales du côté maternel. Ces lésions pourraient contribuer à certains risques identifiés comme suites de la grossesse, en particulier la rupture prématurée des membranes.

L. V. Farland et al., Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes, *Obstet. and Gynecol.*, 2019.

L. Marcellin et al., Endometriosis also affects the decidua in contact with the fetal membranes during pregnancy, *Hum. Reprod.*, 2015.

gène *DNMT3L*, qui code une enzyme clé de la régulation de l'expression des gènes) associés à la maladie, dont un qui induit un risque relatif de 7,15. Un tel niveau de risque serait exploitable en clinique, mais il ne s'applique qu'à un sous-ensemble des patientes. Ce type de résultat suggère qu'une médecine personnalisée nécessite et nécessitera une information clinique détaillée en même temps qu'une caractérisation génétique, insuffisante à elle seule.

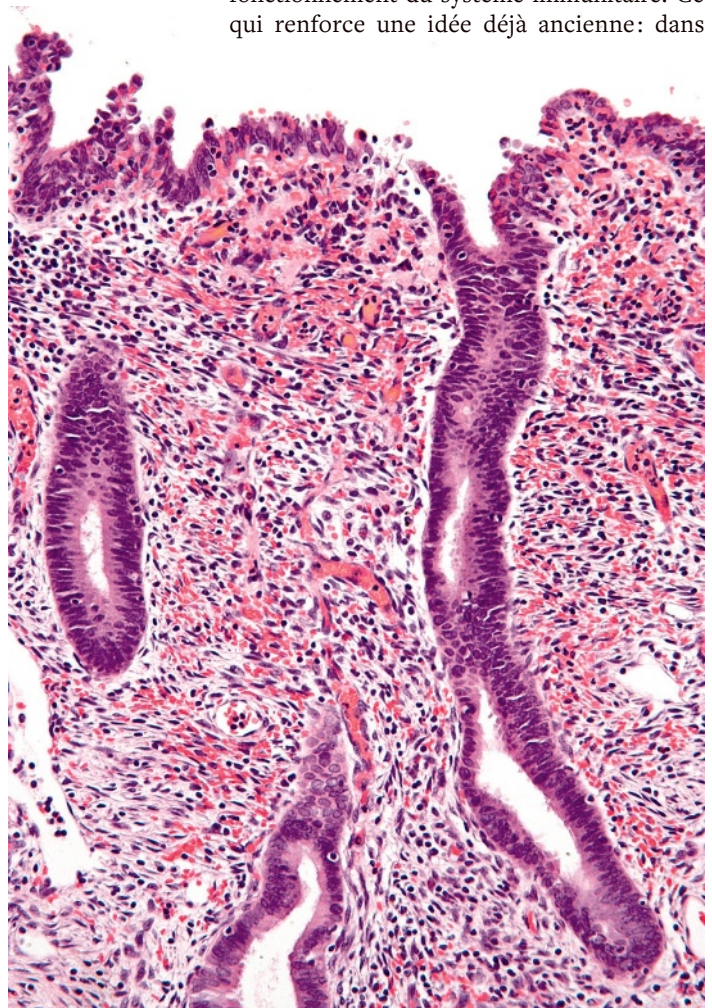
Une deuxième explication de la matière noire de l'hérédité est qu'il n'existe probablement pas de variants génétiques majeurs impliqués dans la pathologie. À l'inverse, l'endométriose pourrait relever du modèle dit « ultramultigénique ». Dans ce modèle utilisé en agronomie, un caractère complexe (ici la maladie) est dû à un nombre très important de gènes (un millier par exemple), et c'est l'ensemble de ces gènes qui permet la réalisation du phénotype par un effet quantitatif cumulatif. Si tel est le cas avec l'endométriose, il reste l'espoir d'identifier de façon exhaustive tous les variants impliqués dans la maladie à l'aide d'outils génomiques adéquats, à un prix qui pourrait chuter. Pour cela, il faudra développer des outils de statistique mathématique adéquats, capables d'assigner un génotype donné à un type d'endométriose et de connecter cette forme de la maladie à une approche thérapeutique pertinente et rigoureusement adaptée à la patiente.

DES ALTÉRATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

Une troisième explication est l'impact de l'environnement sur l'expression des gènes. La présence d'un variant dans le génome ne conduit pas forcément à la production d'une protéine de séquence différente. Pour qu'un gène s'exprime, il faut en effet qu'il soit positionné dans une région active du génome. Or l'activation de ces régions dépend d'un système complexe de régulation – la machinerie épigénétique. Cette mécanique implique des centaines de gènes codant des protéines qui agissent directement sur l'ADN sans en modifier sa séquence (par exemple en ajoutant des groupements méthyl ou en supprimant de telles molécules en divers endroits) ou indirectement en modifiant d'autres protéines avec lesquelles il interagit, comme les histones (les protéines échafaudages autour desquelles il est enroulé et compacté). Sans oublier les gènes qui codent des protéines capables de modifier des ARN (des produits de l'expression des gènes) et en particulier de produire de petits ARN régulateurs – des microARN – et d'autres ARN non codants susceptibles d'ajuster l'expression des gènes. Et cet imbroglio biomécanique est lui-même influencé par l'environnement au sens large – cellules avoisinantes, paramètres physiques, paramètres biologiques ou endocriniens.

En somme, l'épigénétique a le potentiel de déconnecter la variation héréditaire de son expression. Ce mécanisme explique pourquoi l'hérédité de pathologies complexes comme l'endométriose ne dépasse en général pas 50%. Diverses équipes ont en effet observé des différences épigénétiques entre les lésions d'endométriose et l'utérus eutopique. En particulier, les patientes qui développent la maladie présentent des altérations épigénétiques dans les cellules les plus abondantes de l'utérus, les cellules souches qui se différencient en cellules de l'endomètre au cours du cycle ovarien, ainsi qu'une hyperactivation de la fonction des hormones œstrogènes. Les récepteurs des œstrogènes étant des médiateurs de méthylation et déméthylation de l'ADN, certaines altérations épigénétiques observées dans l'endométriose seraient une conséquence de cette dérégulation hormonale.

Il n'en reste pas moins primordial de traquer les variants génétiques impliqués dans l'endométriose, notamment parce qu'ils orientent les recherches vers certains processus biologiques. Ainsi, plusieurs variants pointent vers un dysfonctionnement du système immunitaire. Ce qui renforce une idée déjà ancienne : dans



Les lésions d'endométriose (ici des lésions observées sur une coupe histologique du col de l'utérus) sont des amas de cellules endométriales modifiées qui se positionnent à des endroits anormaux et parfois créent des adhérences entre organes.