

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.

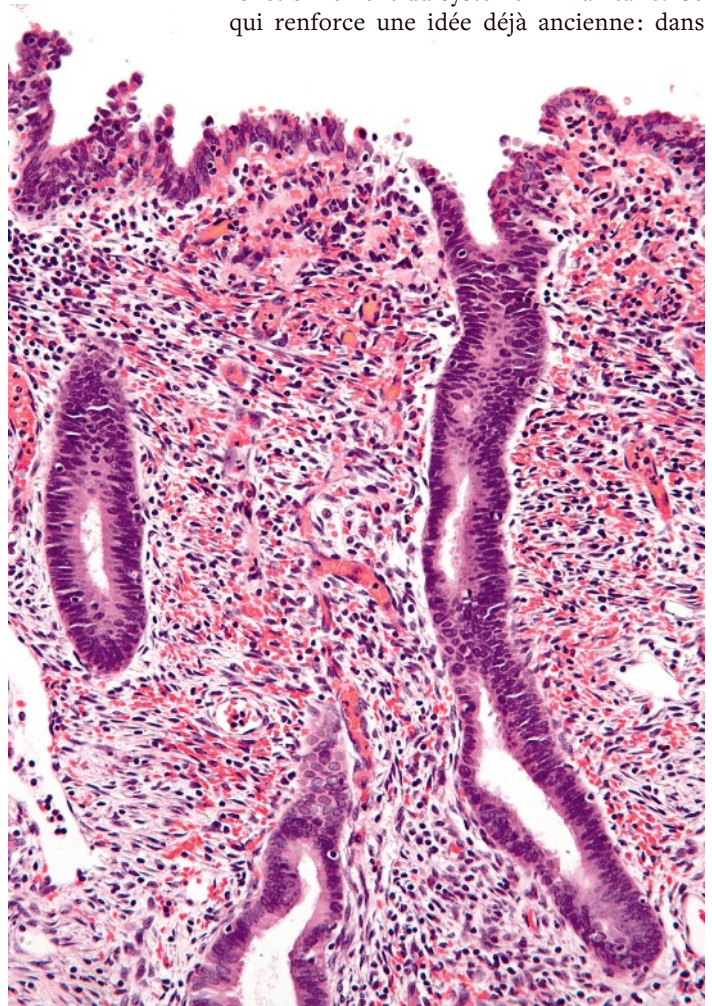
Une deuxième explication de la matière noire de l'hérédité est qu'il n'existe probablement pas de variants génétiques majeurs impliqués dans la pathologie. À l'inverse, l'endométriose pourrait relever du modèle dit « ultramultigénique ». Dans ce modèle utilisé en agronomie, un caractère complexe (ici 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.

l'hypothèse de Sampson, l'apparition de lésions d'endométriose trouve sa source dans l'implantation de menstrues rétrogrades. Cependant, au moins 90% des femmes présentent un flux rétrograde. Pourquoi, dans ce cas, l'endométriose n'affecte-t-elle qu'environ 10% des femmes en âge de procréer? Pour expliquer cette bizarrerie, une hypothèse est que le système immunitaire ne serait pas assez efficace pour détruire le tissu ectopique, qui ne se résorberait donc plus suffisamment chez les patientes.

UN SYSTÈME IMMUNITAIRE DÉBORDÉ

De fait, dans l'endométriose, on détecte des altérations du processus inflammatoire. En temps normal, lorsque l'organisme subit une agression microbienne ou physique, des cellules immunitaires produisent de nombreuses molécules – des cytokines – qui modulent l'immunité. Mais chez les patientes atteintes de la maladie, le fonctionnement de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines-6 et -8 ou le TNF- α est perturbé. Notre équipe a été la première à montrer, en 2012, une augmentation de l'interleukine-33 dans le plasma et le liquide péritonéal des femmes souffrant d'une endométriose. Cette cytokine proche de l'interleukine-1, un médiateur majeur de l'inflammation, active différentes cellules immunitaires. En 2019, à la suite de ces travaux, une équipe japonaise a montré chez des souris qu'un inhibiteur de cette cytokine était capable d'empêcher la formation de lésions et a suggéré de cibler cette voie pour traiter la maladie.

En dehors de ces dérégulations cytokiniques, on observe par ailleurs de façon globale des altérations de l'activité des cellules immunitaires chez les patientes. En particulier, les risques de développer une endométriose et une maladie auto-immune sont liés. La logique sous-jacente est patente: les maladies auto-immunes (comme le lupus, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, certaines hypothyroïdies) affectent en majorité les femmes (sans qu'une raison définitive soit actuellement avancée) et impliquent une attaque des tissus du soi par le système immunitaire. Les lésions d'endométriose portent bien sûr des antigènes du soi (des molécules qui attestent qu'elles font partie de l'organisme). Or chez la majorité des patientes atteintes de la maladie, elles sont elles aussi détruites.

Des défauts du système immunitaire interviendraient donc peut-être à plusieurs étapes. D'abord, les systèmes de surveillance dans l'utérus seraient mis en échec, autorisant des fragments d'endomètre à s'installer par exemple sur l'ovaire ou le péritoine. Puis ces cellules ectopiques induiraient une cascade d'activations de cytokines, accompagnée d'un affaiblissement de la réponse de différents

groupes de cellules immunitaires. Selon une hypothèse récente, une voie de cet aveuglement orchestré du système immunitaire serait liée à l'activation d'une population de cellules immunitaires, les cellules myéloïdes suppressives. La concentration de ces cellules, qui modèrent l'inflammation en bloquant diverses populations de cellules immunitaires, est en effet plus élevée dans le sang périphérique des patientes atteintes d'endométriose.

Enfin, des études émergent qui suggèrent que la composition du microbiote anogénital – les microorganismes qui peuplent l'intestin et le système génital – serait un facteur de risque pour l'endométriose, peut-être en perturbant les défenses antimicrobiennes et en produisant un état inflammatoire, deux mécanismes susceptibles de déréguler le système immunitaire et de favoriser le développement de la maladie. Une piste qui reste à explorer...

Il y a une dizaine d'années la prise en charge de l'endométriose passait très souvent par la chirurgie, après un diagnostic fondé sur une laparoscopie. L'imagerie diagnostique a depuis fait d'immenses progrès. Avec une meilleure prise en compte de la pathologie, les examens cliniques constituent un troisième pilier diagnostique, et c'est là que la génétique peut apporter sa contribution, grâce à la connaissance de variants de prédisposition, mais aussi de biomarqueurs facilement accessibles dans les liquides biologiques des patients (plasma, urine, etc.). Ces différents outils diagnostiques combinés devraient à terme permettre de prédire l'évolution de la maladie et de planifier un calendrier de soin adapté à chaque patiente, dans un projet personnalisé de vie de femme incluant l'hormonologie, la gestion de la douleur et de l'infertilité, et la chirurgie. Tout récemment, Sofiane Bendifallah, à l'hôpital Tenon, et ses collègues ont proposé d'utiliser une combinaison de 109 microARN quantifiés dans la salive des patientes pour prédire l'endométriose. Bien qu'encore préliminaire, elle offre un aperçu des outils qui un jour seront disponibles et réduiront considérablement l'errance diagnostique des patientes. ■

Plusieurs variants pointent vers un dysfonctionnement du système immunitaire

BIBLIOGRAPHIE

S. Bendifallah *et al.*, **Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis**, *J. Clin. Med.*, 2022.

D. Szukiewicz *et al.*, **Estrogen- and progesterone (P4)-mediated epigenetic modifications of endometrial stromal cells (EnSCs) and/or mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) in the etiopathogenesis of endometriosis**, *Stem Cell Rev. Rep.*, 2021.

C. Chapron *et al.*, **Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis**, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2019.

L. Vassilopoulou *et al.*, **Defining the genetic profile of endometriosis**, *Exp. Therapeut. Med.*, 2019.

M. Peyneau *et al.*, **Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis**, *PNAS*, 2019.

A. L. Shafrir *et al.*, **Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review**, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2018.

T. Zhang *et al.*, **The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: A literature update**, *Autoimmun. Rev.*, 2018.

L'ESSENTIEL

> Les systèmes alimentaires actuels épuisent certaines ressources naturelles et contribuent au réchauffement, tandis que de nombreuses populations souffrent de malnutrition et de carences.

> En 2019, une commission d'experts internationale, EAT-Lancet, a proposé une

formule de régime alimentaire bonne à la fois pour la santé et pour l'environnement.

> Ce régime reste coûteux et parfois éloigné des pratiques alimentaires réelles. Un écart que des nutritionnistes du monde entier travaillent à réduire.

L'AUTRICE



GAYATHRI VAIDYANATHAN
journaliste scientifique indépendante

FUTUR ALIMENTAIRE

Quel régime pour la planète?

Le régime alimentaire idéal doit nourrir correctement sans menacer les ressources naturelles. Des chercheurs tentent de le déterminer en fonction de la situation de chaque pays, depuis le Kenya jusqu'à la Suède.

Des poissons-perroquets, des poulpes et d'autres espèces marines comestibles peuplent les eaux de la côte près de Kilifi, au Kenya. Pourtant, les enfants des villages de pêcheurs côtiers se nourrissent très peu des produits de la mer. Leur alimentation, surtout végétale, a pour base principale une préparation traditionnelle de l'est de l'Afrique que l'on nomme *ugali* : un mélange de farine de maïs et d'eau. Résultat : la croissance de près de la moitié des enfants des villages est retardée – deux fois plus que la moyenne nationale.

Les recherches en nutrition montrent pourtant que le poisson et les aliments d'origine animale améliorent la croissance. Alors, en 2020, avec des collègues kenyans, Lora

Iannotti, une chercheuse en santé publique de l'université Washington de Saint Louis, dans le Missouri, a interrogé les villageois pour découvrir pourquoi l'alimentation des enfants comportait si peu de produits de la pêche. Les parents ont expliqué qu'il était plus rentable pour eux de vendre leurs prises, plutôt que de les consommer.

L'équipe de chercheurs a alors entrepris une expérience contrôlée. Elle a doté les pêcheurs de nasses modifiées afin que de petites ouvertures permettent aux jeunes poissons de s'échapper. Le but : améliorer le renouvellement de la ressource et, par là, protéger les zones récifales déjà surexploitées, explique Lora Iannotti, afin qu'à long terme les prises augmentent. Des « agents de santé communautaires » – des membres de la communauté