

LE RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE

M. BALLESTER (1), P. DEHAN (2), A. BÉLIARD (3), G. BRICHANT (4), M. NISOLLE (5)

RESUME : L'endométriose est généralement décrite comme une pathologie complexe, multifactorielle, associant une dérégulation du métabolisme des œstrogènes et des mécanismes immunologiques et inflammatoires. Récemment, de nombreux auteurs ont mis en cause la pollution environnementale et les toxines dans la formation et le développement des lésions d'endométriose. Ainsi, bien que les dioxines et les PCB aient été impliqués, à l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données pouvant confirmer leur rôle de façon certaine. L'endométriose a également été considérée comme une maladie génétique. L'approche génomique, a jusqu'à présent, montré des prédispositions familiales, mais la mise en évidence d'une composante génétique dans la pathogénèse d'une maladie multifactorielle se heurte à de nombreuses limites telles que la taille des cohortes de patientes nécessaires, les différences ethniques et la participation des facteurs environnementaux. Depuis une décennie, l'approche épigénétique (méthylation de l'ADN, modifications des histones et microRNA) permet d'envisager de nombreuses perspectives. En effet, une dérégulation (hyper- ou hypométhylation) de certains gènes a déjà pu être mise en évidence. Cette méthode d'analyse fait l'objet de nombreuses études dans le but de mettre en place des outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques pour une pathologie qui devient peu à peu un véritable problème de santé publique.

MOTS-CLÉS : Environnement - Facteurs épigénétiques - Endométriose

ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS

SUMMARY : Endometriosis is usually described as a complex multifactorial disease involving dysregulation of estrogen metabolism, inflammatory and immunological mechanisms. Recently, many authors have questioned the environmental pollution and toxins in the formation and development of endometriotic lesions. Therefore, while dioxins and PCBs have been implicated, insufficient data are available until now to confirm this theory. Endometriosis has also been considered as a genetic disease. Indeed, early familial aggregation and twin studies noted a higher risk of endometriosis among relatives. However, demonstration of a genetic component in the pathogenesis of such a multifactorial disease is quite difficult due to many limitations such as ethnic differences, involvement of environmental factors and size of needed patients cohorts. Over the last decade, the epigenetic approach (DNA methylation, histones modifications and microRNA) has allowed to consider many new perspectives. Indeed, dysregulation (hyper- or hypomethylation) of many genes has already been highlighted. This method of analysis is the subject of numerous studies in order to develop diagnostic, prognostic and therapeutic tools for this disease which is becoming a real public health problem.

KEYWORDS : Environment - Epigenetic factors - Endometriosis

INTRODUCTION

L'endométriose se définit par la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) en dehors de la cavité utérine. Il s'agit d'une pathologie bénigne touchant 3% de la population générale et environ 10% des femmes en âge de procréer (1). Son incidence atteint 50% chez les femmes infertiles. Le diagnostic est porté dans trois circonstances principales plus ou moins associées: les algies pelviennes chroniques, l'infertilité ou la découverte d'un kyste ovarien. Il existe trois

entités anatomo-cliniques souvent associées à des degrés divers: péritonéale, ovarienne (kystes ovariens endométriosiques) et profonde, cette dernière étant caractérisée par l'infiltration des structures anatomiques et des organes par le tissu endométrial (2). L'endométriose profonde affecterait 20 à 35% des patientes présentant une endométriose. Elle concerne, par ordre décroissant de fréquence, les ligaments utéro-sacrés, le rectum et le côlon sigmoïde, le vagin et la vessie (3).

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la formation et le développement des lésions d'endométriose. La théorie de la «transplantation» décrite par Sampson, basée sur le reflux menstruel de tissu endométrial par les trompes dans la cavité péritonéale, reste cependant la plus plausible (4). Une deuxième hypothèse s'appuie sur la capacité de «métaplasie de l'épithélium coelomique» en tissu endométrial (5). De cette hypothèse découle la théorie dite de «l'induction» impliquant des facteurs biochimiques et immunologiques dans l'initiation

(1) Doctorant, Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, GIGA-cancer, Université de Liège, CHU de Liège.

(2) Chercheur Qualifié, Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Université de Liège, CHU de Liège.

(4) Etudiante, 4^{ème} Master Gynécologie, Université de Liège.

(3) Chef de Clinique, (5) Professeur, Chef de Service, Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHR de la Citadelle, Liège.

de cette métaplasie (6). Cependant, ces théories n'expliquent pas les localisations extra-pelvien- nes (pleuro-pulmonaires, cutanées, ganglionnaires, rénales....). Ainsi, la théorie des «embolies vasculaires et/ou lymphatiques» s'appuie sur la mise en évidence d'envahissement des vaisseaux lymphatiques et veineux de l'utérus et des trompes ainsi que de lésions endométriosiques au niveau des ganglions inguinaux et pelviens (7).

L'endométrieose est considérée depuis longtemps comme une maladie hormonodépendante, liée à une dérégulation de la production et du métabolisme des œstrogènes (8). Des mécanismes immunologiques ont également été évoqués. Enfin, de nombreux auteurs ont mis en cause la pollution environnementale et les toxines (9), bien que, à l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données pouvant confirmer cette hypothèse. Enfin, l'endométrieose a été considérée comme une maladie génétique (10) en raison de «cas familiaux». Cependant, cette théorie reste encore discutable et peu de progrès ont été faits dans l'identification de variants génétiques prédisposant à l'endométrieose.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE ET DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

GÉNÉTIQUE

L'endométrieose est généralement décrite comme une pathologie complexe en raison de la probable interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. La contribution des facteurs génétiques est soutenue par un certain nombre d'études (11-13). Or, les pathologies multifactorielles, telle l'endométrieose, sont déterminées par plusieurs gènes avec des variations alléliques, à la différence des maladies mendéliennes où un seul gène suffit pour provoquer la maladie. Ainsi, pour la mise en évidence d'une composante génétique à la formation et au développement d'une maladie telle que l'endométrieose, plusieurs méthodes d'analyse sont envisageables.

- Agrégation familiale et études sur les jumeaux

Les premières études génétiques sur des patientes atteintes d'endométrieose prouvée histologiquement datent des années 80 (14). Dans ces études princeps, il apparaît qu'environ 7% des femmes apparentées au premier degré avaient également une endométrieose (contre 1% pour les femmes apparentées au conjoint). Plus tard, d'autres auteurs ont estimé un risque global de 1.9% pour les femmes apparentées au second degré. Une étude norvégienne incluant 522 cas

a confirmé les résultats des études antérieures en montrant que 3.9% des mères et 4.8% des sœurs de patientes endométriosiques avaient une endométrieose (contre seulement 0.6% pour les sœurs des patientes contrôles). Des études sur les jumeaux ont également été utilisées pour déterminer les contributions génétique et environnementale. Dans une population de jumeaux, le risque relatif de développer la maladie pour un individu dont la fratrie est atteinte a été évalué à 2.3 par rapport à la population générale (12). Deux autres études ont montré une concordance de l'endométrieose chez les jumeaux monozygotes ainsi qu'une augmentation de la concordance chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes avec une héritabilité estimée à 51% (12, 15). Néanmoins, dans toutes ces études, il est important de souligner qu'il est impossible d'exclure formellement la participation de facteurs environnementaux. En revanche, la contribution des facteurs génétiques d'une maladie peut être testée directement en utilisant des marqueurs du génome entier, mais ce type d'analyse nécessite de très larges échantillons.

- Etudes de liaison

L'analyse de liaison a été une technique importante pour la découverte de localisations chromosomiques des gènes liés à la maladie. Beaucoup de maladies mendéliennes monogéniques comme les mutations BRCA1 et BRCA2 ont été cartographiées avec succès grâce à ce type d'analyse. Cette technique a donc été utilisée pour la détection de marqueurs génétiques de l'endométrieose. Elle repose sur la notion de liaison génétique basée sur le principe que deux allèles de deux gènes différents peuvent être transmis en bloc (plus la distance entre les deux gènes est courte, moins il y a de risque qu'un «crossing over» les sépare). La première étude de liaison dans l'endométrieose a été réalisée sur une série de 1.176 familles comportant au moins deux sœurs atteintes d'endométrieose et a mis en évidence un locus majeur de susceptibilité situé sur le bras long du chromosome 10 (en 10q26) et un deuxième sur le bras court du chromosome 20 (en 20p13). Le locus en 10q26 avait déjà été impliqué dans une étude sur gène candidat ayant montré une expression aberrante de EMX2 (codant pour un facteur de transcription impliqué dans le développement du tractus génital) dans l'endométrieose. Cependant, il n'existe pas de données permettant de démontrer une implication d'EMX2 dans l'endométrieose.

- Etudes d'association génétique

Les gènes candidats sont choisis sur la base de leur pertinence physiopathologique et leur expression est comparée entre des échantillons de cas d'endométriose et de cas contrôles. En règle générale, les gènes candidats peuvent être divisés en plusieurs classes : les gènes impliqués dans la régulation du métabolisme, les gènes impliqués dans l'action des stéroïdes et ceux impliqués dans la réponse inflammatoire ou angiogénique. Un ou plusieurs variants de ces gènes, appelés polymorphismes génétiques, sont génotypés sur un échantillon d'ADN génomique issu de malades et de témoins sains afin de tester l'association avec la maladie. Une centaine de gènes de susceptibilité, comme les récepteurs aux estrogènes ou les cytokines (TNF α , IL6, IL10, IL1 β), a déjà été testée dans l'endométriose, mais les résultats ont été fréquemment discordants (13).

L'exposition à des produits chimiques perturbant le système endocrinien, comme la dioxine, a été impliquée dans la physiopathologie de l'endométriose chez les macaques rhésus et chez la femme. Les Glutathion S-Tranférases (GST) sont des enzymes impliquées dans la détoxification de composés toxiques cancérigènes tels que les dioxines. Deux des polymorphismes les plus étudiés dans les enzymes de détoxification sont dans les gènes GSTM1 et GSTT1. Une récente méta-analyse portant sur ces deux polymorphismes a conclu qu'il n'existe pas de risque pour les patientes ayant un polymorphisme GSTM1 alors que le risque est légèrement accru pour le polymorphisme GSTT1. Ces résultats confirment les difficultés rencontrées en raison de l'influence des facteurs environnementaux et ethniques (13).

- Etudes d'association à l'échelle génomique

Les outils de génomique à haute résolution permettent de réaliser des études d'association à l'échelle génomique et offrent d'importantes perspectives dans la découverte de gènes contribuant au développement de pathologies multifactorielles telles que l'endométriose. La méthodologie évalue les variations dans l'ensemble du génome afin d'identifier les polymorphismes associés à la maladie.

ÉPIGÉNÉTIQUE

À côté des modifications géniques possibles responsables d'une altération de la séquence nucléotidique de l'ADN, des modifications épigénétiques sont observées dans l'endométriose. Celles-ci se caractérisent par une modification

de l'organisation de la chromatine sans modification de la séquence des gènes, perturbant ainsi l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de régulation génique (répresseurs, activateurs, facteurs généraux de transcription, activateurs des micro-RNA (miRNA)). Les modifications épigénétiques peuvent être secondaires à une méthylation de l'ADN, à une modification post-transcriptionnelle des histones, à un ARN non codant. Les modifications épigénétiques ont comme particularité d'être transmises d'une génération cellulaire à l'autre au cours des mitoses (17).

L'épigénétique est, ainsi, susceptible d'être impliquée dans le maintien de l'identité cellulaire en cellules endométriales ectopiques. Wu et coll (18) ont été parmi les premiers auteurs à évoquer la possibilité que l'endométriose puisse être une maladie épigénétique.

- Gènes hyperméthylés dans l'endométriose

HOXA10

Le premier élément de preuve soutenant cette théorie concerne le promoteur du gène HOXA10 qui est hyperméthylé dans l'endomètre de patientes souffrant d'endométriose par rapport à l'endomètre de femmes saines (18). HOXA10 est un membre d'une famille de gènes homéotiques servant de facteurs de transcription lors du développement et ayant montré son importance dans la fonction utérine. Il est exprimé dans l'endomètre humain et son expression est considérablement augmentée au cours du milieu de la phase sécrétoire, correspondant au moment de l'augmentation de la progestérone circulante et de l'implantation. Ces données suggèrent que HOXA10 pourrait avoir une fonction importante dans la régulation du développement de l'endomètre au cours du cycle menstruel en établissant les conditions nécessaires à l'implantation (19). Cependant, l'expression de HOXA10 est considérablement réduite dans l'endomètre de patientes souffrant d'endométriose, induisant une altération de la réceptivité utérine et pouvant entraîner une baisse de la fertilité. Comme l'hyperméthylation du promoteur est généralement associée à une mise en silence du gène, l'hyperméthylation du promoteur de HOXA10 permet d'expliquer la réduction de l'expression du gène HOXA10 dans l'endomètre de patientes endométriosiques (18).

Les récepteurs à la progestérone-B

La résistance à la progestérone est considérée comme une des principales caractéristiques de l'endométriose pouvant s'expliquer par un faible niveau de récepteurs à la progestérone (PR) dans les tissus endométriosiques. Les deux récepteurs

(PR-A et PR-B), provenant d'un même gène, sont exprimés dans les composantes stromales et épithéliales de l'endomètre. Dans les tissus endométriosiques, le PR-B est indétectable et le PR-A est nettement réduit. Une altération du ratio PR-A/PR-B a donc été évoquée comme mécanisme possible de résistance à la progestérone dans l'endométriose. Wu et coll (20) ont montré que la région promotrice de PR-B est hyperméthylée conduisant à une diminution de la régulation de PR-B avec un blocage de l'action de la progestérone et, par conséquent, une résistance à celle-ci. En 2008, les mêmes auteurs ont montré qu'une stimulation prolongée du TNF- α entraîne une méthylation partielle de la région promotrice du PR-B avec une réduction concomitante de l'expression de PR-B dans une lignée de cellules endométriosiques «epithelial-like». Ces résultats permettent de démontrer que certains changements phénotypiques dans l'endométriose tels que l'inflammation chronique et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, peuvent provoquer des aberrations épigénétiques (21).

E-cadhérine

L'E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire jouant un rôle clé dans la formation des jonctions serrées au niveau du pôle basal et, donc, dans la polarisation et la différenciation du tissu épithélial, comme les glandes endométriales. L'inhibition de l'expression de l'E-cadhérine entraîne une rupture des jonctions intercellulaires avec perte de la polarisation et de la morphologie épithéliale, conduisant à l'invasion et à la survenue de métastases. Une diminution de l'expression de l'E-cadhérine, protéine connue comme étant un suppresseur de tumeur dans les cellules épithéliales tumorales, a été démontrée dans les cellules endométriosiques. De plus, une hyperméthylation de la région promotrice du gène de l'E-cadhérine a été mise en évidence, dans deux lignées immortalisées de cellules endométriales (22).

- Gènes hypométhylés dans l'endométriose

A l'inverse, certains gènes peuvent être hypométhylés, ce qui entraîne une augmentation de l'expression du gène. A l'heure actuelle, les principaux gènes pour lesquels une hypométhylation a été constatée dans l'endométriose sont : le récepteur β aux œstrogènes, le facteur stéroïdogénique (SF-1) et l'aromatase.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Bien que, jusqu'à présent, aucune preuve ne puisse établir le lien entre l'exposition aux

dioxines et l'endométriose, il semble néanmoins plausible qu'une exposition en quantité suffisante et à un instant donné de la vie, pourrait être à l'origine du déclenchement ou de la progression de l'endométriose. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une interaction avec les récepteurs aux estrogènes ou une suppression de l'expression des récepteurs à la progestérone (23). Toutes ces données confirment qu'il s'agit bien d'une pathologie multifactorielle et qu'il existe probablement un dénominateur commun entre les phénomènes hormonaux, immunologiques, génétiques et environnementaux.

Le rôle de l'exposition au polychlorobiphényle (PCB) de type dioxine dans le développement de l'endométriose reste en grande partie spéculatif, en raison des difficultés à obtenir des informations précises en début de vie par rapport aux informations dont on dispose à l'âge adulte. Afin de mieux déterminer le rôle potentiel de toute substance toxique dans l'environnement, des modèles *in vivo* et *in vitro* sont utilisés afin d'identifier les mécanismes cellulaires liés à la physiopathologie de l'endométriose. Bien qu'il soit probable que le PCB et le TétrachloroDibenzo-p-Dioxine (TCDD) puissent fonctionner de la même manière en perturbant la physiopathologie de l'endomètre, peu de données peuvent étayer cette hypothèse. Par conséquent, les études à venir auront pour objectif d'identifier les seuils d'exposition à différentes substances toxiques comme la dioxine à des stades critiques du développement. En outre, il faudra mieux comprendre les mécanismes qui permettent à ces substances de promouvoir le développement des lésions d'endométriose afin de mettre en place des stratégies préventives pouvant réduire l'impact de l'exposition à ces composés.

Une première étude (24) a montré que l'exposition de primates au TCDD était corrélée à l'apparition d'une endométriose sévère. Plus tard, les mêmes chercheurs ont confirmé les données préliminaires dans une étude de suivi. Néanmoins, malgré plus d'une décennie de recherche animale et humaine, la compréhension du rôle de ces substances toxiques sur le développement de l'endométriose reste encore obscure. Ainsi, le suivi de femmes vivant à Seveso (Italie), où une explosion chimique a eu lieu en 1976 donnant lieu à des taux élevés de TCDD dans l'atmosphère, n'a pas montré d'incidence accrue d'endométriose. Après un suivi de 20 ans, les femmes avec des niveaux sériques élevés de TCDD avaient néanmoins un risque accru (x2), quoique de façon non significative, d'endométriose (25).

Bien que certaines études suggèrent une association avec certains PCB, d'autres n'ont pas réussi à trouver une association claire. De telles divergences dans les études épidémiologiques sont fréquentes et peuvent s'expliquer par des cohortes de patients contrôles différents, des méthodes d'évaluation des PCB différentes, l'évaluation de différentes formes de PCB ou, même, l'utilisation de différentes méthodes d'analyse statistique.

INTERACTIONS GÉNÉTIQUE-ENVIRONNEMENT

Il est désormais admis que la génétique et les facteurs environnementaux sont impliqués dans l'apparition et le développement des lésions d'endométriose. Il est intéressant de souligner que les facteurs environnementaux et le style de vie peuvent avoir un impact sur le génome, sans nécessairement provoquer des changements dans la séquence d'ADN, mais plutôt dans la modulation de « l'épigénome » qui module l'expression des gènes. Lorsqu'une cellule se divise en deux cellules filles, la méthylation de chaque site CpG peut subir des modifications dues à des réplifications aléatoires. Ainsi, ces altérations augmentent avec l'âge, les modifications épigénétiques évoluant au rythme des divisions cellulaires (26). Le développement de l'endomètre et, donc, les divisions cellulaires des cellules endométriales sont dépendants de la production d'estrogènes. Or, divers facteurs tels que la grossesse, l'allaitement, le tabagisme ou l'obésité peuvent avoir une influence sur les taux sériques d'estrogènes. Ainsi, des variations des taux sanguins d'estrogènes auraient une incidence sur le nombre et le rythme des divisions cellulaires dans l'endomètre. Il est, de la sorte, concevable que l'épigénome des gènes impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose soit modifiable par certains facteurs environnementaux.

L'exposition aux agents chimiques peut également avoir un impact sur la méthylation. Des souris nouveau-nées exposées au DES ont une déméthylation de la lactoferrine (gène de réponse aux œstrogènes) au niveau utérin (27). Par ailleurs, l'hyperméthylation HOXA10 a déjà été démontrée chez les souris exposées au DES *in utero*. Les facteurs nutritionnels et le stress semblent également avoir un impact sur la méthylation en début de vie. Bien que l'on ignore encore à quel point les facteurs nutritionnels, le stress et l'exposition à certains agents chimiques en début de vie contribuent à la formation des lésions d'endométriose par l'intermédiaire des modifications épigénétiques, il est important de souligner que le concept « d'origine fœtale

des maladies de l'adulte » est relativement nouveau. Néanmoins, l'origine développementale de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète de type 2 a d'ores et déjà été démontrée dans des études épidémiologiques. Ainsi, certains auteurs ont montré que l'exposition *in utero* au DES double le risque de développer une endométriose et que le faible poids à la naissance augmente le risque de 30%. La recherche doit encore progresser dans ce domaine, non seulement pour des raisons de compréhension de la pathogenèse de l'endométriose, mais aussi parce que des adaptations nutritionnelles peuvent inverser les modifications épigénétiques.

ASPECTS PRÉVENTIFS ÉVENTUELS

DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE ET MESURES À PRENDRE

En plus de fournir de nouvelles cibles pour la pharmacothérapie, les modifications épigénétiques, une fois identifiées, peuvent aussi fournir des perspectives prometteuses à des fins diagnostiques et/ou pronostiques. Une approche intéressante est l'identification de marqueurs de la méthylation de l'ADN qui peut être utilisée sur de nombreux types de prélèvements comme le sang menstruel. Pour être validé cliniquement, un biomarqueur doit être facilement détectable à partir d'échantillons obtenus de la manière la moins invasive possible. Les biomarqueurs de la méthylation semblent donc répondre à cette dernière condition. Étant donné que le sang menstruel contient le même ADN (et, donc, le même statut de méthylation) que les cellules endométriales, il pourrait être un moyen de recueil pratique et non invasif pour la recherche des modifications de la méthylation. Une étude préliminaire récente, en se basant sur du sang menstruel, a montré une diminution significative de l'hyperméthylation d'ER β chez les femmes endométriosiques par rapport aux femmes sans endométriose. Ces résultats sont concordants avec les résultats antérieurs qui ont montré une hypométhylation d'ER β dans l'endométriose. Néanmoins, il est encore trop tôt pour dire que les marqueurs de la méthylation basés sur le sang menstruel auront une valeur pour le diagnostic précoce ou le diagnostic différentiel de l'endométriose.

Les marqueurs de la méthylation peuvent également s'avérer utiles à des fins pronostiques. Des projets de recherche en cours semblent suggérer que l'hyperméthylation du promoteur de PR-B dans des échantillons de tissu endométriosique (prélevés pendant la chirurgie) pourrait être un biomarqueur de la récurrence. Il existe

cependant très peu de données dans la littérature sur ce sujet potentiellement très pertinent du point de vue clinique.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les mécanismes épigénétiques héréditaires représentent un des moyens dynamiques et réversibles de l'expression modulée des gènes. La réversibilité est une caractéristique importante des aberrations épigénétiques, ce qui permet de rechercher des traitements adaptés ou «thérapies épigénétiques». A l'heure actuelle un certain nombre de ces thérapies sont en cours de développement et ont pour but d'inverser les phénomènes épigénétiques dans les cellules affectées. Ces différentes approches se basent sur la modification des profils de méthylation de l'ADN et les états de modification des histones dans les cellules cibles ainsi que sur les propriétés spécifiques de divers agents chimiques affectant l'activité des enzymes impliquées dans la mise en place et l'entretien des phénomènes épigénétiques. On peut donc supposer que l'utilisation d'inhibiteurs des histones désacétylases (HDACIs) et/ou d'agents de déméthylation (DMA) permettrait de stopper la dérégulation des miRNA dans l'endométriose. Il existe d'ailleurs, à l'heure actuelle, des résultats *in vitro* encourageants sur l'utilisation des HDACIs comme agents thérapeutiques. Ainsi, le traitement d'une lignée de cellules stromales endométriales avec la trichostatine A (HDACI), entraîne une diminution de la prolifération (28) et un arrêt du cycle cellulaire (29). De plus, dans deux lignées cellulaires endométriales, le traitement par TSA a permis une diminution du potentiel invasif et une augmentation de l'expression de la E-cadhérine (22). L'approche thérapeutique actuelle est, jusqu'à présent, limitée aux HDACI et, bien qu'il n'y ait aucun lien direct avec la méthylation aberrante rapportée dans l'endométriose, la justification est soutenue par le pont entre méthylation de l'ADN et modifications des histones et la preuve qu'il existe une participation de ces deux phénomènes dans la régulation de l'expression des gènes. Les données *in vivo* sont également très encourageantes. En effet, Lu et coll ont montré que, chez les souris ayant une greffe de tissu endométriosique, le traitement par TSA réduit considérablement la taille moyenne des implants endométriosiques par rapport au groupe témoin (30).

CONCLUSION

Depuis environ une décennie, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension de la pathogenèse de l'endométriose grâce aux approches génétique et épigénétique et à la prise en considération de l'interaction avec les facteurs environnementaux. Actuellement, les efforts des différentes équipes s'intéressant à cette thématique semblent se concentrer sur les modifications post-transcriptionnelles qui pourraient aboutir à la mise en place d'outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge des patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Darai E, Bazot M, Ballester M.— Endometriosis. *Revue Prat*, 2010, **60**, 603-605, 607-609.
2. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, et al.— Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obst Fertil*, 2007, **35**, 898-903.
3. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al.— Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2002, **78**, 719-726.
4. Sampson JA.— Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*, 1927, **3**, 93-110, 143.
5. Levander G, Normann P.— The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1955, **34**, 366-398.
6. Merrill JA.— Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol*, 1966, **94**, 780-790.
7. Javert CT.— The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol*, 1952, **64**, 780-806.
8. Bulun SE, Gurates B, Fang Z, et al.— Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immun*, 2002, **55**, 21-33.
9. Rier SE.— The potential role of exposure to environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **955**, 201-212.
10. Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, et al.— Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clinics North America*, 2003, **30**, 21-40.
11. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al.— Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod*, 2002, **17**, 555-559.
12. Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, et al.— The International Endogene Study : a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril*, 2002, **78**, 679-685.
13. Dun EC, Taylor RN, Wieser F.— Advances in the genetics of endometriosis. *Gen Med*, 2010, **2**, 75.
14. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al.— Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*, 1980, **137**, 327-331.

15. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, et al.— Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*, 1999, **71**, 701-710.
16. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, et al.— Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril*, 2003, **79**, 710-717.
17. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
18. Wu Y, Halverson G, Basir Z, et al.— Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, **193**, 371-380.
19. Taylor HS, Arici A, Olive D, et al.— HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 1379-1384.
20. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al.— Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics. J DNA Methyl Soc*, 2006, **1**, 106-111.
21. Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, et al.— Aberrant DNA methylation status of endometriosis : epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaec Res*, 2011, **37**, 683-695.
22. Wu Y, Starzinski-Powitz AGuo SW.— Trichostatin A, histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. *Reprod Sci* (Thousand Oaks, Calif.), 2007, **14**, 374-382.
23. Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Yeaman GR, et al.— Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil Steril*, 2005, **84**, 67-74.
24. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al.— Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and applied toxicology. J Soc Toxicol*, 1993, **21**, 433-441.
25. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al.— Serum dioxin concentrations and endometriosis : a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Persp*, 2002, **110**, 629-634.
26. Tanaka M, Kyo S, Kanaya T, et al.— Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium. *Am J Pathol*, 2003, **163**, 295-301.
27. McLachlan JA, Simpson E, Martin M.— Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, **20**, 63-75.
28. Wu Y, Guo SW.— Inhibition of proliferation of endometrial stromal cells by trichostatin A, RU486, CDB-2914, N-acetylcysteine, and ICI 182780. *Gynecol Obstet Invest*, 2006, **62**, 193-205.
29. Wu Y, Guo SW.— Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, **137**, 198-203.
30. Lu Y, Nie J, Liu X, et al.— Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod* (Oxford, England), 2010, **25**, 1014-1025.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à
Pr M. Nisolle, Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital de la Citadelle, Boulevard du XII^{ème} de Ligne
1, 4000 Liège, Belgique.
Email : michelle.nisolle@chrcitadelle.be