

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.

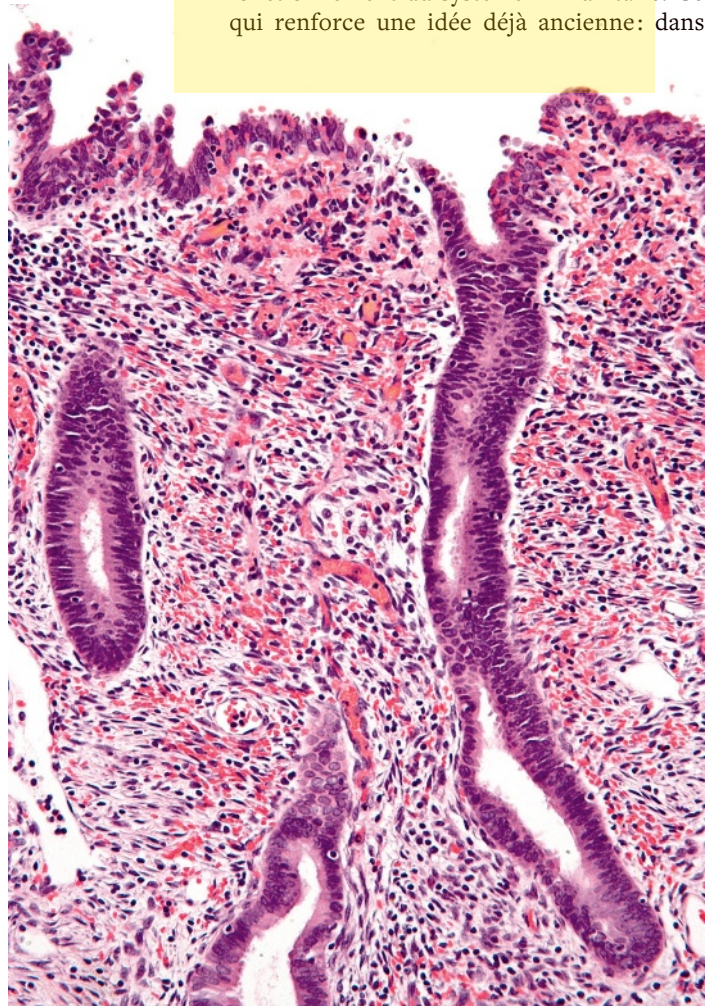
Une deuxième explication de la matière noire de l'hérédité est qu'il n'existe probablement pas de variants génétiques majeurs impliqués dans la pathologie. À l'inverse, l'endométriose pourrait relever du modèle dit « ultramultigénique ». Dans ce modèle utilisé en agronomie, un caractère complexe (ici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