

Maladies Multifactorielles

I- Introduction:

Les maladies génétiques complexes, sont les maladies qui possèdent un déterminisme manifestement génétique mais dont la transmission ne correspond à aucun des modes mendéliens classiques de transmission, ni à un mode de transmission de type mitochondrial. En effet si l'on peut résumer la maladie génétique mono-génique à un modèle « simple » (par opposition aux maladies génétiques « complexes »).

Monogénique



- 1 gène 1 maladie

EFFET MAJEUR

Polygénique



Nombreux gènes

PETITS EFFETS ADDITIFS



maladie

Les maladies génétiques complexes

Maladie Génétique « Complexe » (Multifactorielle)



Maladie génétiques complexes "Multifactorielle"



Facteurs environnementaux



Facteurs génétiques (susceptibilité, une prédisposition génétique à la maladie)

« Part de variance expliquée »

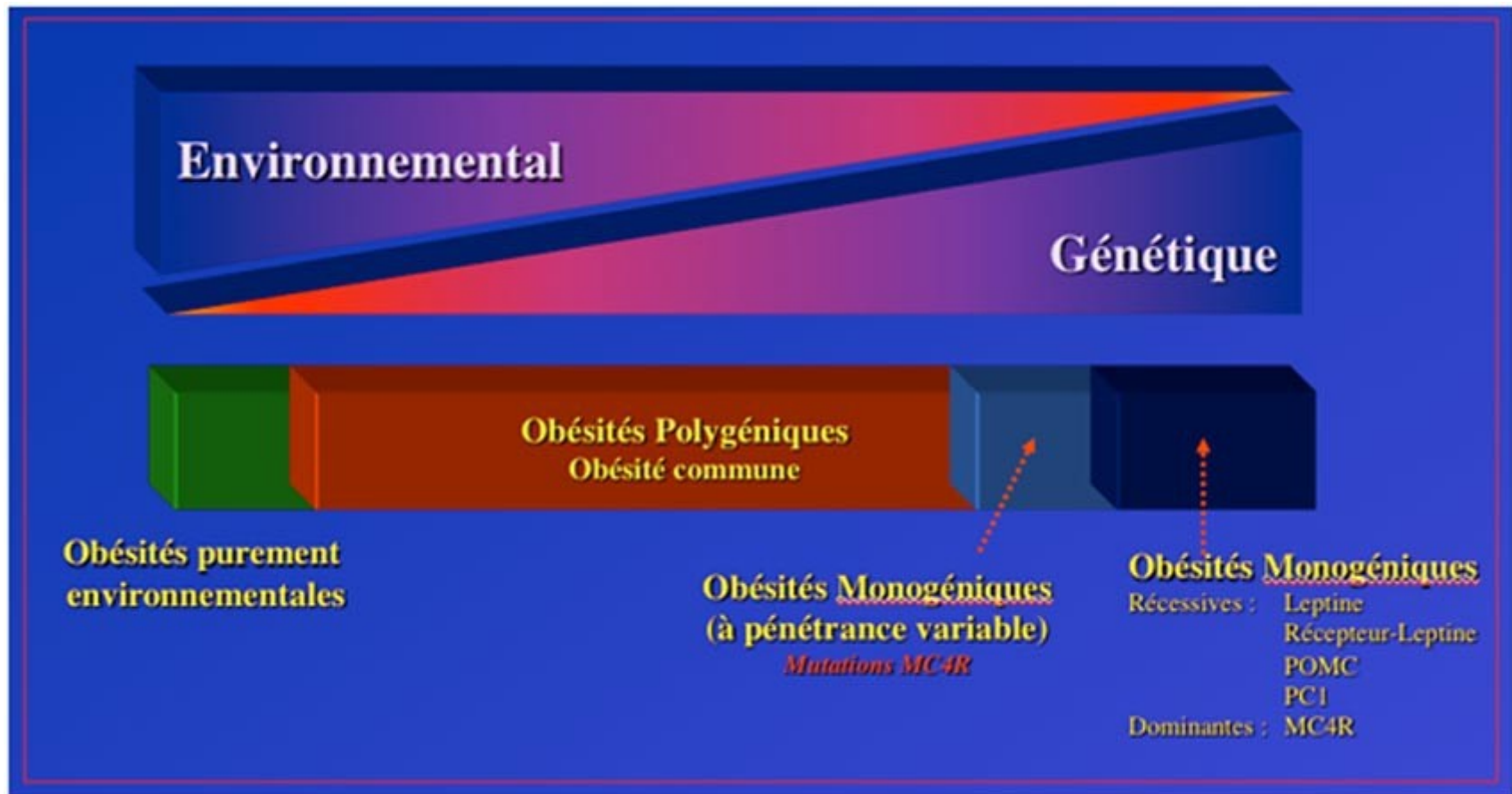
$$Y (\text{maladie}) = f (X_1 \text{gene1}, X_2 \text{gene2}, \dots, X_n \text{gene n})$$

$$(X'_1 \text{environnement1}, X'_2 \text{environnement2}, \dots, X'_n \text{environnement n})$$

$$\text{Variance environnementale} = \text{Variance totale} - \text{Héritabilité}$$

La maladie génétique "complexe" est plus complexe que prévu

Certaines maladies génétiques "complexes" présenteraient une part imputable à la génétique (héritabilité) plus importante que d'autres. Ceci est certainement une réalité mais les choses s'avèrent encore plus complexes puisque pour une même entité clinique les parts respectives de "génétique" et d'"environnemental" sont variables d'un patient à un autre.



Obésité : maladie génétique "complexe"

Avant d'avancer la nature génétique "complexe" d'une maladie il faut évidemment au préalable disposer d'arguments solides.

1- La notion d'agrégation familiale

La maladie récidive dans des familles et se présente chez de nombreux sujets de la famille.

La prévalence de la maladie dans la famille est nettement supérieure à la prévalence observée dans la population générale.

2- La concordance des jumeaux

Dans le cas de jumeaux monozygotes, quand l'un des jumeaux présente la maladie, très souvent le second la développe aussi. La concordance des jumeaux monozygotes atteint 80 à 90%. Cette concordance est moindre dans le cas de jumeaux dizygotes, de l'ordre de 16 à 40% ce qui permet de suspecter fortement une composante génétique de la maladie.

3- L'existence d'ethnies à risque

Dans certaines ethnies la prévalence de maladies complexes est nettement plus élevée.

Le diabète de type 2 chez les indiens Pima d'Arizona ou près de 50% des sujets présentent un diabète de type 2 et 95% des diabétiques sont obèses.

Les habitants de l'île de Nauru dans l'océan Pacifique ou près de 90% de la population souffre d'obésité avec de ce fait une espérance de vie très faible, de 58 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes.



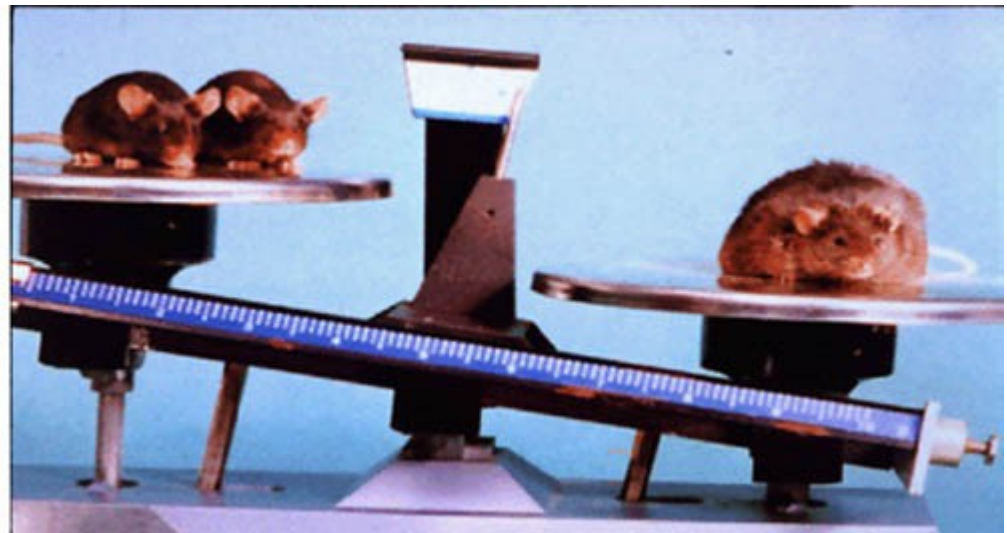
Un isolat culturel

Un isolat géographique

4- L'existence de modèles animaux

Il existe de nombreux modèles animaux de maladies humaines. Des souches animales présentent spontanément des modèles génétiquement transmissibles de maladies humaines.

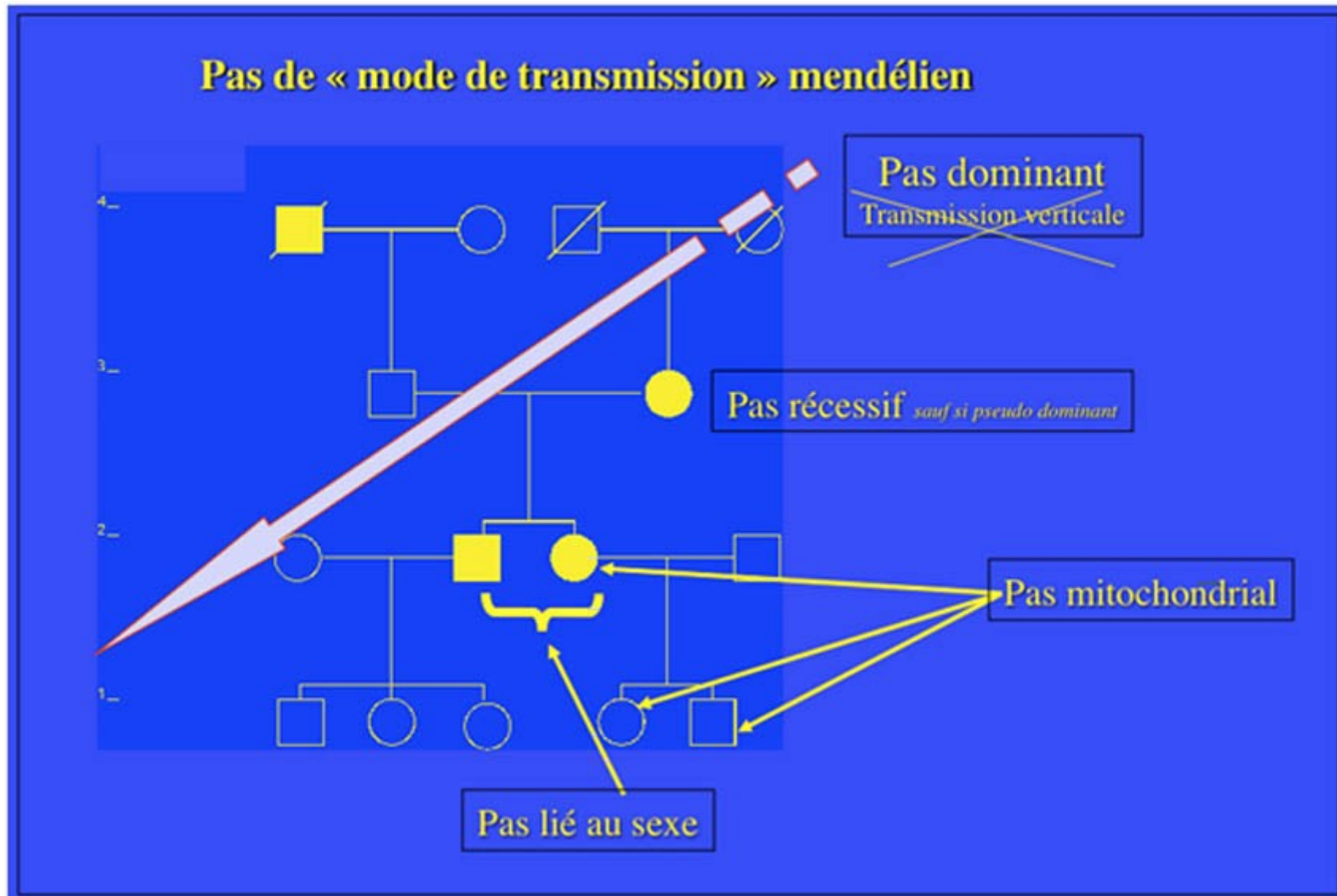
□ Les rats Zucker qui sont des modèles animaux d'obésité génétique. les rats Zucker présentent une mutation (appelée fa, pour fat) du gène codant la leptine. *TW Kurtz, Hypertension, vol. 13, no 6, 1989, p. 896-901*



□ Le rat Goto-Kakizaki (GK) qui est un modèle animal de diabète de type 2. Les travaux réalisés chez le rat GK ont permis en 1996 de démontrer que le diabète de type 2 comportait (au moins chez le rat) un déterminisme polygénique. *Galli J et al. Nat Genet. 1996 Jan;12(1):31-7.*

□ La souche souris *KK/Ta* représente un modèle animal de diabète de type 2 associé à l'obésité, et il existe des modèles murins d'athérosclérose. *Roberts A, Thompson JS. Adv Exp Med Biol. 1976;67(00):313-327.*

Le mode de transmission ne répondant à aucun des schémas de transmission de maladie mono-génique ou mitochondriale, la maladie est dite "complexe"



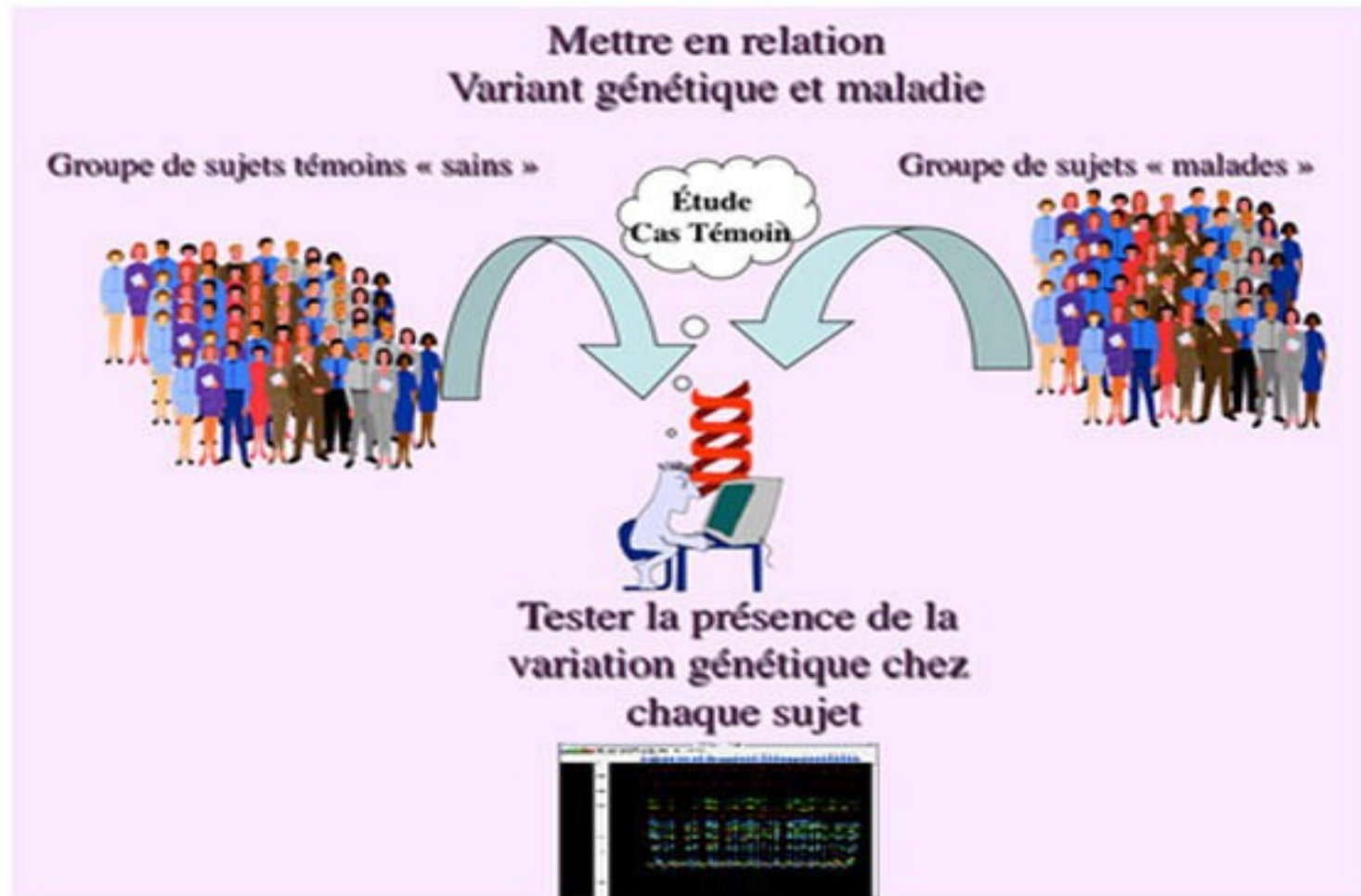
Le mode de transmission ne répondant à aucun des schémas de transmission de maladie mono-génique ou mitochondriale, la maladie est dite "complexe"

Concernant l'hérédité polygénique, on admet par simplification que les effets des différents loci sont additifs ce qui conduit à parler d'hérédité *quantitative*. Il en résulte un *phénotype* très variable d'un individu à l'autre avec une tendance à obtenir un phénotype qui suit une distribution normale en population générale.

L'identification des facteurs génétiques multiples impliqués dans une maladie génétique "complexe"

1- LA STRATÉGIE GÈNE CANDIDAT

Cette stratégie consiste à rechercher et analyser les variants génétiques dans des gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la pathologie en question. Elle repose sur une bonne connaissance de la physiologie et de la fonction du gène mis en examen et de ses interactions avec les autres partenaires impliqués dans la même voie métabolique qui pourrait être incriminée dans la pathologie.



La stratégie gène candidat

le variant génétique est-il plus fréquent chez les sujets présentant la maladie que chez les témoins?

Dans le cas où la réponse est oui, on est en droit de conclure (au risque 5%) que:

- le variant en question est l'un des déterminants génétiques de la maladie
- ou il est en déséquilibre de liaison génétique avec l'un des déterminants génétiques de la maladie.

En conclusion; il existe une association significative au sens statistique entre la présence du variant génétique et la présence de la maladie. C'est pourquoi ces analyses sont appelées **analyses d'association.**

Ces approches gène candidat qui ont mis en évidence de nombreux variants génétiques impliqués dans des maladies génétiques "complexes", présentent le défaut de ne pouvoir cibler et analyser que les gènes connus dont la fonction est évidemment connue et qui présente un rapport a priori évident avec la pathologie.

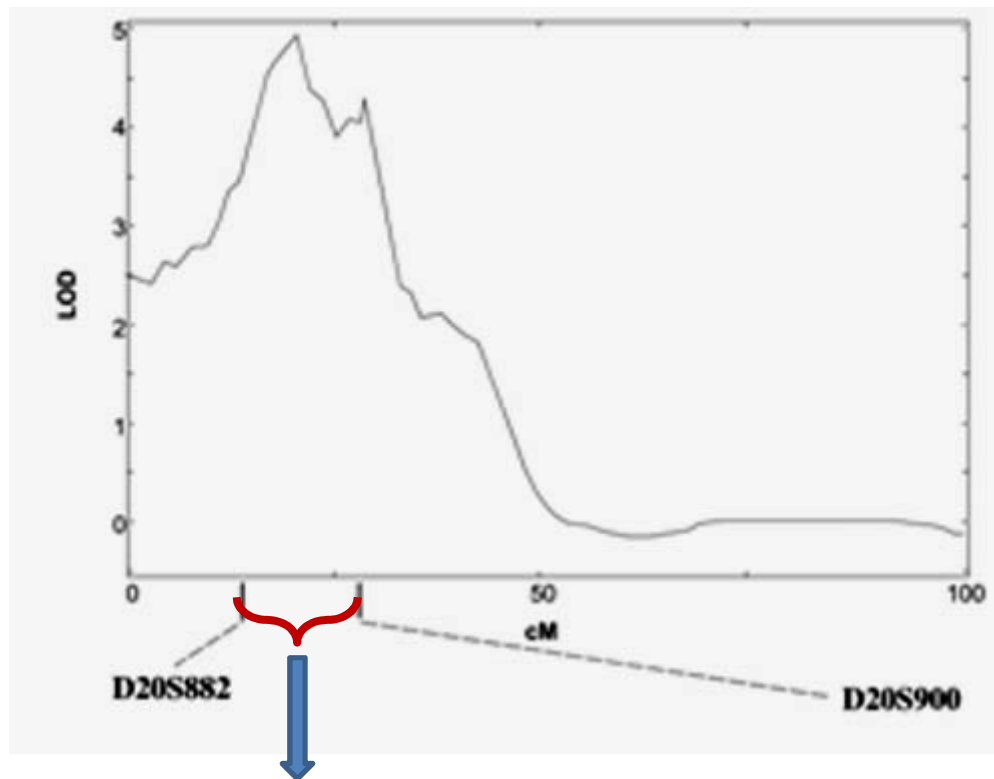
2- L'APPROCHE GÉNOME ENTIER (GENOME WIDE SCAN)

L'approche génome entier consistait à génotyper chez les sujets d'un grand nombre de familles (présentant des patients atteints) un maximum (± 1000) de marqueurs microsatellites très polymorphes, recouvrant la totalité du génome. C'est une méthode de génétique inverse et sans a priori contrairement à l'approche gène candidat. L'étude est basée sur l'analyse de la liaison génétique entre chaque marqueur microsatellite et la maladie "complexe". Par analogie avec le calcul du Lod-score employé dans les maladies mono-génique et qui quantifie la liaison génétique entre un locus et la maladie, la méthode Genome Wide Scan quantifie la liaison génétique entre chaque marqueur microsatellite et la maladie "complexe".

L'ostéoporose: 1100 marqueurs microsatellites



Chromosome 20



□ 1 726 485 bp (1.7Mb)

□ Soit :21 gènes (*Deloukas P. et al. Nature.2001-27;414(6866):865-71*)

□ Cette région contenait six gènes répertoriés et connus en 2003 (*BMP2, CHGB, LOC51605, C20orf154, C20orf155, et C20orf42*).

□ *Compte tenu de son rôle dans la formation de l'os et la différenciation des ostéoblastes le gène **BMP2** (Bone Morphogenetic Protein 2) est apparu le meilleur gène candidat.*

□ *Des investigations plus fines ont permis de mettre en évidence une mutation Ser37Ala du gène *BMP2*, fortement associée a l'ostéoporose mais qui n'expliquait que 30% de la liaison génétique sur le chromosome 20.*

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

GWAS est une étude d'association à très grande échelle: autant d'analyses d'association cas-témoin que de variants génétiques analysés. En effet la méthode consiste à génotyper un maximum de marqueurs génétiques (de 317 000 à 1 000 000 selon le type de puce à ADN) chez un grand nombre de sujets atteints de la maladie génétique "complexe" et un grand nombre de sujets témoins.

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

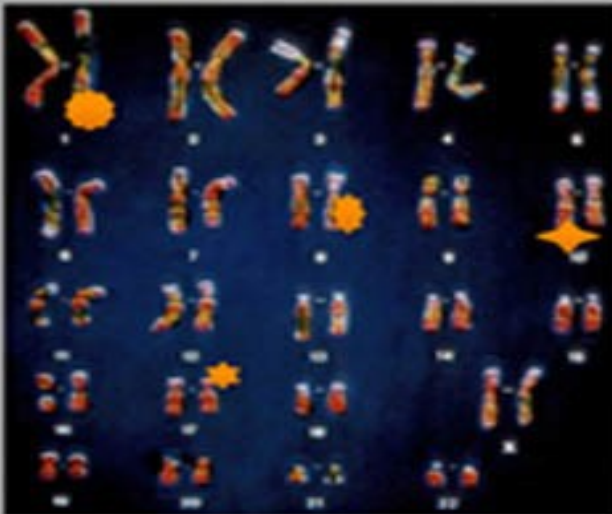
GWAS est une étude d'association à très grande échelle: autant d'analyses d'association cas-témoin que de variants génétiques analysés. En effet la méthode consiste à génotyper un maximum de marqueurs génétiques (de 317 000 à 1 000 000 selon le type de puce à ADN) chez un grand nombre de sujets atteints de la maladie génétique "complexe" et un grand nombre de sujets témoins.

La méthode GWAS consiste en des études d'association entre un allèle donné d'un SNP et le phénotype "malade" ou "non malade." La méthode GWAS repose donc sur le déséquilibre de liaison génétique qui existe au sein du génome humain entre un allèle d'un marqueur génétique (SNP) et un variant génétique potentiellement impliqué dans la maladie, variant qui constitue une partie du déterminisme génétique de la maladie "complexe".

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

Parmi l'ensemble des 550 000 SNPs analysés, les SNPs associés à la maladie définissent les régions du génome susceptibles de renfermer les déterminants génétiques de la maladie

(recherche des facteurs polygéniques d'une maladie multifactorielle)



« puce »	Un SNP tous les
317 K	104 kb
550 K	60 kb
1 M	33 kb
2,5 M	13 kb

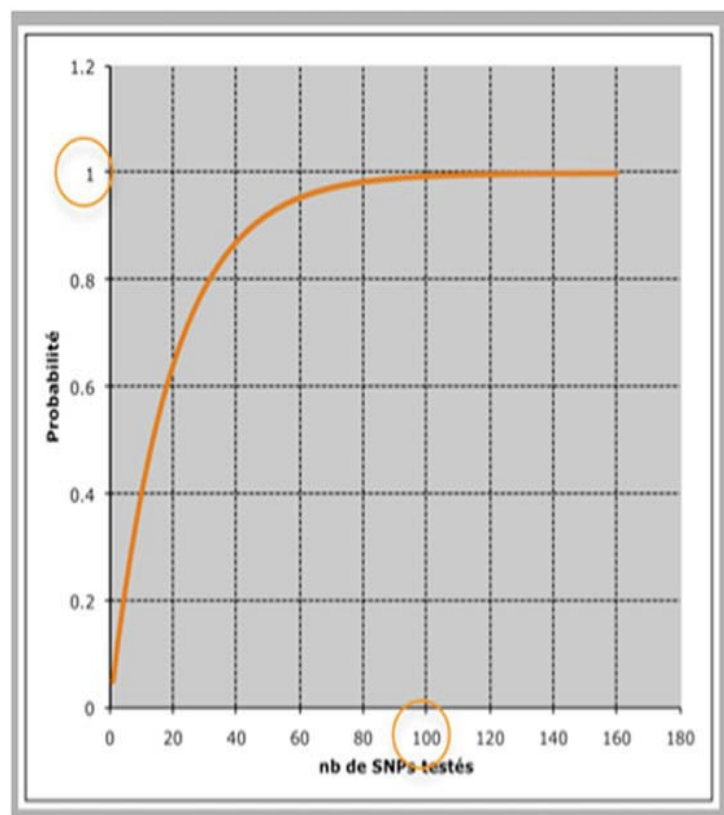
3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

L'association mise a profit dans le GWAS est également en fonction:

- i. de la distance entre le locus du marqueur génétique (SNP) analysé et le locus où réside le variant génétique de susceptibilité à la maladie (ce paramètre sera moins limitant compte tenu de la grande densité de marqueurs : un tous les 60kb pour une couverture de 550 000SNPs),
- ii. mais surtout sera fonction du déséquilibre de liaison génétique (LD pour « linkage disequilibrium ») qui existe entre un allèle donné du locus du marqueur SNP et l'allèle de susceptibilité au niveau du locus où réside le variant génétique de susceptibilité à la maladie. Comme le LD est variable d'une population et d'une ethnie à une autre, les approches GWAS devront prendre en compte cette spécificité et inclure des sujets homogènes quant au LD (*Salisbury BA et al. Mutat Res. 2003 May 15;526(1-2):53-61, Evans DM et al. Am J Hum Genet. 2005 Apr;76(4):681-7. Epub 2005 Feb 17*)

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

La méthode GWAS pourrait sembler "la" méthode définitive susceptible de repérer tous les déterminants génétiques d'une maladie, compte tenu de sa haute densité de couverture du génome. Néanmoins la méthode souffre d'un certain nombre de limites.



Les SNPs présentant une association très fortement significative ($p \leq 10^{-7}$), pourront être considérés comme étant très vraisemblablement associés à la maladie et donc physiquement proches d'un déterminant génétique de la maladie.

La méthode GWAS aura donc tendance à ne pouvoir détecter que les effets génétiques importants.

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

L'hypothèse « common disease common variant » suppose que les maladies multifactorielles qui sont des maladies fréquentes, reposeraient sur une susceptibilité génétique résultant de variants génétiques fréquents en termes de fréquences alléliques (*Pritchard JK, Cox NJ. Hum Mol Genet. 2002 Oct 1;11(20):2417-23*).

La méthode GWAS présente donc la tendance à faire l'impasse sur les variants génétiques rares.

Cependant, il est manifeste que certains variants génétiques rares jouent un rôle non négligeable de la susceptibilité génétique dans les maladies multifactorielles.

Par exemple pour la mutation Y111H du gène *ADIPOQ*, la fréquence alléliques du variant n'est que de 0,015 (variant mineur) mais cette variation s'accompagne d'un sur-risque de diabète de type 2 avec un OR=7,85 (*Vasseur F et al. Hum Mol Genet. 2002 Oct 1;11(21):2607-14*).

3. L'APPROCHE "GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY" (GWAS)

La méthode GWAS a permis la mise en évidence de nombreux nouveaux variants génétiques de susceptibilité pour toutes les maladies multifactorielles. Evidemment la méthode a retrouvé les associations antérieurement rapportées avec les méthodes antérieures comme par exemple les mutations du gène *NOD2* dans la maladie de Crohn, les variants du gène *APOE* dans la maladie d'Alzheimer, les variants du gène *PPARG* dans le diabète de type 2.

Une revue de 2010, répertoriait 49 gènes de susceptibilité au diabète de type 2, la plupart mis en évidence par GWAS (*Billings LK, Florez JC. Ann N Y Acad Sci. 2010 Nov;1212:59-77*).

De même, une étude de 2010 rapportait 71 loci de susceptibilité à la maladie de Crohn la plupart détectés au moyen de la méthode de GWAS (Franke et al. Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1118-25).

La méthode a permis une avancée significative dans la mise en évidence des déterminants génétiques en cause dans les maladies multifactorielles.

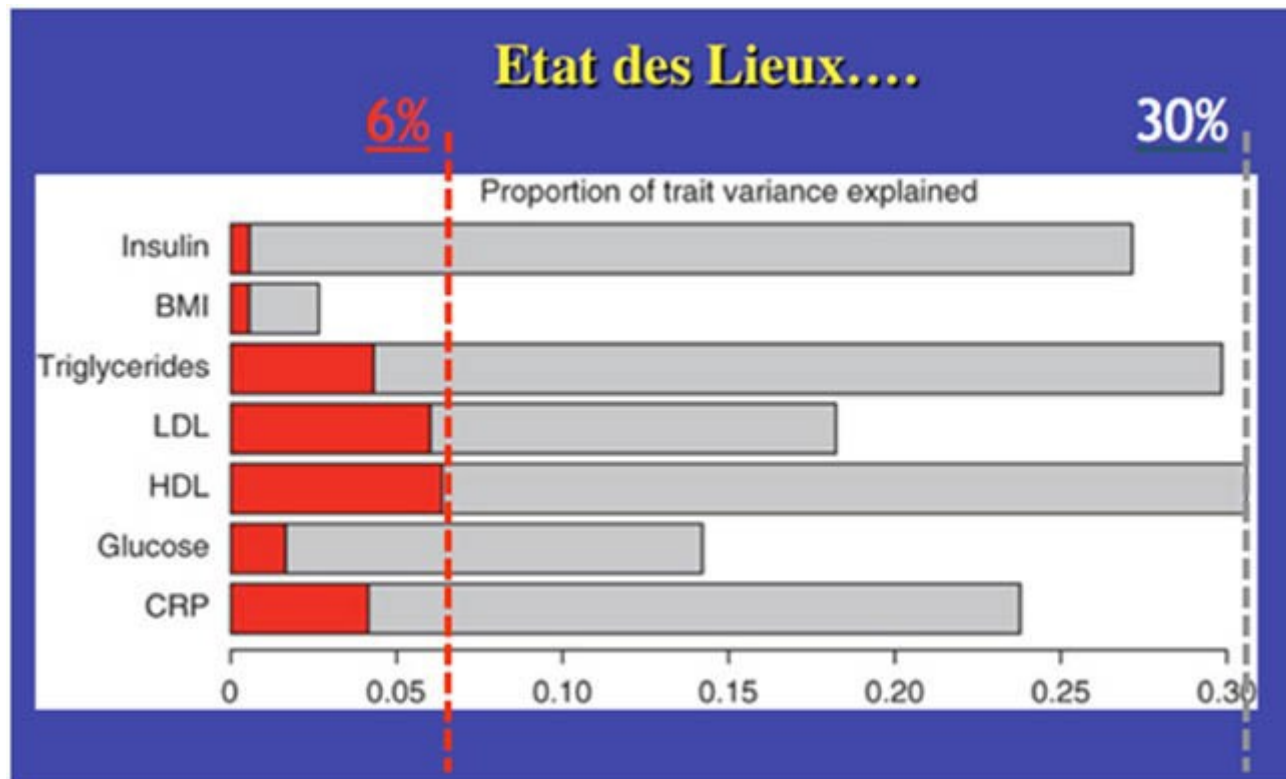
4- LE "WHOLE EXOME SEQUENCING"

Une approche récente du problème repose sur une opportunité technologique. Partant du principe que les séquences codantes ne représentent qu'une faible partie du génome mais concentrent 85% des mutations potentiellement responsables des maladies, des méthodes permettant de "capturer" l'ensemble des séquences codantes ("Whole Exome") et d'en déterminer la séquence ("Whole Exome Sequencing") ont été développées (*Choi M et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 10;106(45):19096-101.*

Ces méthodes de "Whole Exome Sequencing" (WES) permettent d'identifier en théorie la quasi totalité des variations de séquences qui existent au niveau des séquences codantes entre des sujets atteints de la maladie multifactorielle et des sujets indemnes.

Cette approche WES est bien adaptée à la caractérisation des variants rares qui étaient un peu délaissés pour compte par la méthode GWAS.

Conclusion



Mc Clellan J : Genetic heterogeneity in human disease. Cell 2010 vol. 141 (2) pp. 210-7.

Conclusion

Ces résultats montrent que l'approche des maladies multifactorielles ne peut se dispenser d'inclure les variables "environnementales" dans les modèles d'analyse. Cette nécessité soulève de gros problèmes car contrairement à un génotypage de variant génétique, il est très difficile de recueillir de manière objective les variables environnementales (passées et présentes) d'un sujet donné.

Par ailleurs, ce recueil risque d'être toujours entaché d'une part d'incertitude. On voit donc que les données récentes de la littérature pour stimulantes qu'elles soient invitent à une grande modestie quant à notre connaissance des déterminants d'une maladie multifactorielle et néanmoins ouvrent de vastes nouveaux champs d'investigation.