

Conférence d'actualité

Rhumatismes : environnement et génétique[☆]

Rheumatic diseases: Environment and genetics

Philippe Dieudé^{a,*}

^a LREPR-EA3886, Évry-Genopole, université d'Évry-Val-d'Essonne, Évry, France

Accepté le 28 septembre 2009

Disponible sur Internet le 30 octobre 2009

Résumé

La rhumatologie regroupe un grand nombre d'entités différentes au sein desquelles les pathologies dys/auto-immunes occupent une place prépondérante. Cette revue s'est focalisée sur les notions de maladie génétique complexe illustrée par trois rhumatismes inflammatoires chroniques distincts : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et la sclérodermie systémique. Les résultats des études génétiques illustrent l'existence d'un fond génétique partagé par de nombreuses pathologies auto-immunes. Il est intéressant de noter que, bien que ces facteurs génétiques soient partagés par des pathologies au phénotypes différents, les variants à risques peuvent avoir une influence très importante sur le phénotype d'une maladie donnée. Attendre de la génétique une complète explication du déterminisme d'une pathologie est illusoire dans le cadre des maladies complexes. De part leur modélisation, il est essentiel d'intégrer dans les futures études génétiques des données sur l'exposition à d'éventuels facteurs environnementaux. La prochaine étape de la génétique des maladies complexes sera l'exploration des interactions gène–gène et gène–environnement, mais aussi l'épigénétique définie par les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements des séquences d'ADN. Si la dernière décennie a été le témoin d'un nombre impressionnant de découvertes sur le déterminisme de ces maladies, il y a fort à parier que la prochaine nous offrira une vision encore plus précise de la physiopathogénie des maladies dys/auto-immunes.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

Mots clés : Génétique ; Environnement ; Épigénétique ; Maladie complexe

Keywords: Genetics; Environment; Epigenetic process; Complex genetic disease

1. Introduction

La rhumatologie regroupe un grand nombre d'entités différentes au sein desquelles les pathologies dys/auto-immunes occupent une place prépondérante, illustrée par une croissance exponentielle des biothérapies mises à disposition de la communauté rhumatologique. Durant cette dernière décennie, les progrès de la génétique et de l'épidémiologie pour ces pathologies ont permis d'identifier un grand nombre de gènes de susceptibilité mais aussi certains facteurs environnementaux, permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies dys/auto-immunes. Cet article fera une revue

de l'état actuel des connaissances sur les facteurs environnementaux et génétiques identifiés au cours de cette dernière décennie. Une revue exhaustive de l'ensemble des pathologies rencontrées en rhumatologie constituant une gageure, cet article se focalisera sur les notions de maladie génétique complexe, facteurs de susceptibilité génétiques/environnementaux. Chacune de ces notions sera illustrée par trois rhumatismes inflammatoires chroniques distincts : la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES) et la sclérodermie systémique (ScS).

2. Maladie génétique complexe

La plupart des pathologies rencontrées en rhumatologie répondent à la définition des maladies dites complexes ou multifactorielles, résultant non pas de l'effet délétère d'une mutation fonctionnelle dont la fréquence est rare dans la population

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le numéro 6, 2009 de *Joint Bone Spine*.

* Service de rhumatologie, hôpital Bichat Claude-Bernard, AP-HP, université Paris-Diderot, 75018 Paris, France.

Adresse e-mail : philippe.dieude@bch.aphp.fr.

générale, mais de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux. Pris séparément, chaque facteur génétique n'a qu'une contribution modeste au risque génétique global pour une maladie complexe donnée. Ainsi, la difficulté réside dans l'identification des différents facteurs de susceptibilité et la détermination de la ou des combinaisons des allèles de susceptibilité pour la ou lesquelles le risque relatif de développer la maladie sera le plus élevé. Durant ces dix dernières années, les progrès dans la compréhension de la séquence du génome humain [1], ainsi que dans la diversité génétique des populations [2] ont permis une avancée considérable de l'approche génétique des maladies complexes. Ainsi les premières études association cas-témoins selon une approche gène candidat utilisant des échantillon de taille moyenne ont vu apparaître des études impliquant des échantillons de plusieurs milliers d'individus explorant la plus grande partie du génome humain ou *genome-wide association studies* (GWAS). Ces avancées ont été rendues possibles grâce à la mise en place de consortiums tel le Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC), dédiés à l'exploration de maladies complexes [3], mais aussi à un bond technologique sans précédent, permettant de tester en une fois plusieurs milliers de polymorphismes répartis sur l'ensemble du génome (puces à ADN). Si les GWAS présentent un intérêt certain pour l'identification de nouveaux facteurs de susceptibilité génétique, il faut souligner que le grand nombre de polymorphismes/gènes d'intérêt mis en évidence requiert une validation par des études de réplification indépendantes.

3. Évaluation du poids de la composante génétique d'une maladie complexe

L'étude de la composante génétique d'une maladie complexe comporte plusieurs étapes. La première impose de réunir les arguments suffisants pour supposer l'implication de facteurs génétiques dans la pathologie étudiée. L'observation de formes familiales de la maladie (agrégation familiale) est un premier argument indirect. Toutefois, l'agrégation familiale peut être l'illustration d'une exposition partagée à des facteurs environnementaux communs à la cellule familiale. Ainsi, l'étape ultérieure devra montrer que ces facteurs familiaux sont, en partie au moins, d'origine génétique.

3.1. Études familiales

Les études familiales ont pour but de suggérer l'existence d'une composante héréditaire pour une affection donnée par l'observation d'une agrégation familiale des cas. Il s'agit de démontrer qu'il existe une fréquence augmentée de la maladie chez les apparentés du premier degré de sujets atteints (parents, fratrie ou enfants) par rapport à celle observée dans la population générale. On définit ainsi le risque relatif λ_r (r pour *relatives* : collatéraux) ou risque de récurrence défini par le rapport de la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré d'un individu malade sur la fréquence observée dans la population générale. Ce risque relatif peut être évalué pour différents types de parenté, le plus souvent au sein des fratries (λ_s , s pour *sibling*).

Ce risque de récurrence reflète à la fois le risque génétique et le risque environnemental.

3.2. Études de jumeaux

L'étude de jumeaux permet d'appréhender au mieux le poids de la composante génétique d'une maladie multifactorielle ; elle est fondée sur la comparaison du taux de concordance pour la maladie (proportion de seconds jumeaux atteints quand le premier est malade) entre jumeaux monozygotes (MZ) (partageant un patrimoine génétique identique) et jumeaux dizygotes (DZ) de même sexe (partageant des facteurs environnementaux de façon plus étroite qu'une fratrie non gémellaire). Ainsi, la différence de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes évalue le poids de la contribution génétique à la maladie : plus cette différence est importante, plus la composante génétique dans la pathogénie de la maladie est grande. Au cours des maladies complexes, le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes est toujours inférieur à 100 %, reflétant l'implication de facteurs environnementaux.

4. Polyarthrite rhumatoïde

4.1. Facteurs de prédisposition génétique

La prévalence de la PR chez les apparentés du premier degré d'une personne atteinte varie de 2 à 12 %, alors que, dans la population générale, elle varie de 0,2 à 1 % [4]. Ainsi, dans la PR, la valeur du paramètre λ_s est évaluée entre 3 et 15 [5–7]. Le taux de concordance varie de 12 à 30 % pour les jumeaux MZ, alors qu'il varie de 5 à 10 % pour les jumeaux DZ du même sexe [8–10]. Le taux de concordance plus élevé chez les jumeaux MZ (trois à quatre fois plus élevé en moyenne que chez les DZ du même sexe), confirme l'implication d'une composante génétique dans la susceptibilité à la PR. Les différents facteurs de prédisposition génétique de la PR aujourd'hui identifiés l'ont été à la fois selon une approche gène candidat et GWAS [11]. L'association génétique entre des gènes localisés dans la région *HLA* et la PR a été suspectée dès 1976 par Stastny [12]. Vers la fin des années 1980, après séquençage du locus *HLA-DRB1*, Gregersen avance l'hypothèse de l'épitope partagé, ou *shared epitope* (SE), comme explication à l'association constatée entre la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la susceptibilité à la PR [13]. L'hypothèse du SE suppose une implication directe des molécules HLA-DR dans la physiopathologie de la PR, attribuant l'association *HLA-DR* et PR à certains allèles de prédisposition dont la particularité est de coder pour une séquence homologue d'acides aminés dans la troisième région hypervariable du premier domaine de la chaîne bêta HLA-DR [13]. Cette séquence, qui concerne les acides aminés en position 70 à 74 ($^{70}\text{QRRAA}^{74}$ ou $^{70}\text{KRRAA}^{74}$ ou $^{70}\text{RRRAA}^{74}$), est codée par les allèles *DR4* (*DRB1**0401, 0404 et 0405), *DR1* (*DRB1**0101 et 0102) et *DR10* (*DRB1**1010) et est associée à la PR [13]. À ce jour, le rôle exact de l'épitope partagé n'a pas été clairement établi [14,15]. Si *HLA-DRB1* représente le composant génétique principal de la PR, le locus *HLA* ne contribue que pour environ 30 % au risque familial global, illustrant

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388185>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388185>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)