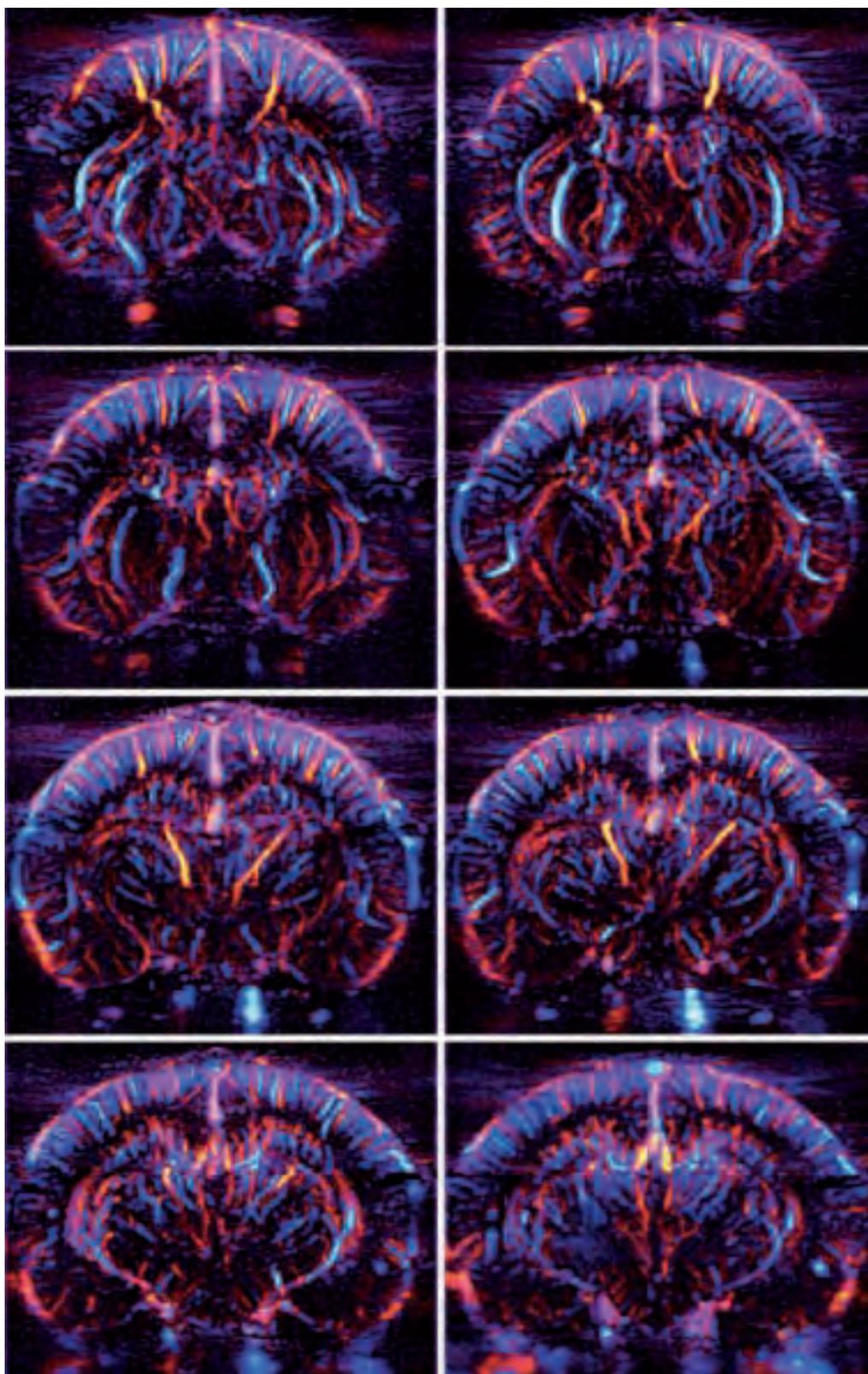


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS-ÉTÉ 2012

NUMÉRO

42



■
Éditorial 3

Nouveautés en neurosciences 4
Les ultrasons fonctionnels : voir le cerveau en action par ultrasons

Histoire des Neurosciences 8
Les élèves de Claude Bernard

Dossier 12
Les maladies neurologiques à travers les études pan-génomiques (Genome Wide Association Studies - GWAS)

Tribune libre 23
Le triple A, Shanghai et l'évaluation technocratique tuent la recherche biomédicale !

Vie de la Société 25
- Compte rendu colloque Workshop « *Electrophysiological Recordings and Optical Imaging in Neurosciences* »
- Soutien Jeunes Chercheurs
- Coordinateurs de la Société
Bureau des Jeunes Chercheurs
Relations public/privé

Société
des
Neurosciences



Les maladies neurologiques à travers les études pan-génomiques (Genome Wide Association Studies - GWAS)

| PAR DAVID BLUM, ANNE DIDIER et JOSE-LUIS GONZALEZ DE AGUILAR

Depuis quelques années, la généralisation des études d'association pan-génomiques fait entrer dans les esprits que les maladies neurologiques sporadiques puissent être des entités génétiques à part entière. L'utilisation de méthodes à haut débit de plus en plus puissantes, dans des cohortes de plus en plus importantes, a permis de mettre en évidence des gènes de susceptibilité inconnus jusqu'à présent qui nous renvoient vers de nouvelles hypothèses physiopathologiques. Dans ce dossier, nous tentons de faire le point sur ces nouvelles avancées dans le domaine de la génétique sans occulter les questionnements inhérents dans le domaine biologique et sociétal.

LES ÉTUDES DE GWAS : DES OUTILS PERFORMANTS POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

BERNARD SABLONNIÈRE (Univ. de Lille-Nord de France)

La génomique actuelle utilise les informations obtenues depuis le séquençage du génome humain en 2004. La diversité du message génétique a révélé l'existence de variants c'est-à-dire d'un changement du message génétique correspondant le plus souvent à la substitution d'une base par une autre à une localisation définie (1). Ces variants dénommés SNP (pour Single Nucleotide Polymorphisms) sont bi-alléliques c'est-à-dire que le changement du message est présent à l'état homozygote ou hétérozygote. Les fréquences des génotypes, par exemple pour un SNP donné : CC, ou CT ou TT, ou bien des allèles (ici C ou T) est comparée ; et si un génotype ou un allèle est plus fréquemment observé chez les malades que chez les témoins, le SNP est considéré comme associé avec la maladie. Il existe plus de 14 millions de SNP dans le génome humain, dont environ 3 millions sont différents lorsque l'on compare la séquence génomique de deux individus non apparentés pris au hasard. Parmi ces SNP environ 7 millions représentent un degré de polymorphisme assez fréquent puisque l'allèle mineur est présent chez plus de 5 % des individus. L'arrivée des techniques de puces de génotypage en 2002, suivie des résultats du projet HapMap, ont identifié environ 500 000 blocs haplotypiques dans le génome humain dont chacun peut être détecté par ce que

l'on dénomme un tag-SNP. Le projet HapMap consistait en une identification précise des régions du génome contenant des SNP très proches et donc liés génétiquement, définissant ainsi ces blocs haplotypiques. Ainsi, l'utilisation de puces interrogeant de 300 000 et 500 000 SNP furent rapidement disponibles. De plus en ciblant tous les tag-SNP on peut recueillir une information globale du degré de polymorphisme de l'ensemble du génome (2). À partir de ces progrès, les scientifiques ont pu réaliser des études d'association sur l'ensemble de ces SNP, c'est-à-dire comparer la fréquence génotypique de chaque variant entre une population témoin et une population atteinte d'une maladie. En 2005 fut ainsi publiée la première étude d'association utilisant un grand nombre de variants génétiques et dénommée ainsi GWAS pour Genome-wide Association Study (3). À la fin de l'année 2011, le catalogue international des études de GWAS répertoriait environ 5 000 SNP associés à des pathologies diverses et issues d'environ un millier de publications. Très rapidement, les statisticiens ont démontré l'intérêt d'augmenter la puissance des tests d'association en augmentant la taille des cohortes de patients étudiés (4). En effet le seuil d'association utilisé pour chaque SNP ($p < 5 \times 10^{-8}$) correspond au seuil de Bonferroni. La correction s'applique donc pour avoir la certitude qu'une différence de fréquence observée entre une cohorte de témoins et de malades possède une significativité réelle et non liée au hasard. Cette approche moderne de l'étude du rôle de déterminants génétiques dans la contribution au risque de développer une maladie multi-

factorielle va probablement accroître le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les 10 prochaines années (5, 6). En effet, la plupart des maladies multifactorielles comme le diabète, l'hypertension artérielle, la maladie d'Alzheimer ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont une composante héréditaire. Cette hérédité est polygénique en ce sens qu'elle résulte de la combinaison de l'effet de nombreux variants avec d'autres facteurs liés à l'effet de l'environnement. Dans la plupart des maladies fréquentes étudiées à l'heure actuelle par les GWAS, de nombreux SNP ont été identifiés expliquant au total entre 10 et 30 % de l'hérédité de chacune de ces maladies. Dans la majorité des cas, les SNP identifiés représentent un effet faible dans le calcul du risque (Odds Ratio entre 1,10 et 1,30). Ce résultat est lié à l'analyse des tag-SNP qui pour la plupart ont une fréquence allélique supérieure à 5 %. Les puces actuelles et les données obtenues par l'étude de SNP rares (fréquence < 5 %), vont permettre de poursuivre l'identification de nouveaux gènes contribuant au risque des maladies multifactorielles.

bernard.sablonniere@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Glazier A.M, Nadeau J.H, Aitman T.J. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2002;298:2345-2349.
- (2) Frazer K.A, Murray S.S, Schork N.J, Topol E.J. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-251.
- (3) Klein R.J, Zeiss C., Chew E.Y, Tsai J.Y, Sackler B.S, Haynes C., Henning A.K, SanGiovanni J.P, Mane S.M, Mayne S.T, Bracken M.B, Ferris F.L, Ott J., Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
- (4) Mc Carthy M.I., Abecassis G.R, Cardon L.R, Goldstein D.B, Little J., Ioannidis P.A, Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-369.
- (5) Ku C.S., Loy E.L., Pawitan Y., Chia K.S. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet* 2010;55:195-206.
- (6) Hirschhorn J.N, Gajdos K.Z. Genome-wide association studies: results from the first years and potential implications for clinical medicine. *Annu Rev Med* 2011; 62:11-24.

LA GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AVANT 2009

JEAN-CHARLES LAMBERT (Institut Pasteur, Lille)

La découverte de mutations responsables des formes autosomiques dominantes et donc monogéniques de la Maladie d'Alzheimer (MA), a profondément influencé notre compréhension du processus pathologique de l'affection. En 1991 était mise en évidence la première mutation sur le gène du précurseur du peptide amyloïde (APP), protéine dont le métabolisme produit les peptides amyloïdes, principaux composants des dépôts amyloïdes. Puis en 1995 étaient mises en évidence des mutations sur les gènes des présénilines 1 et 2. Dans près de 10 % des formes monogéniques de la MA, le gène responsable n'est toutefois toujours pas caractérisé. Au niveau de notre compréhension des processus pathophysiologiques mis en jeu, l'étude de ces formes familiales a eu une importance considérable consécutivement à l'observation que toutes ces mutations ont pour conséquence de

déséquilibrer le métabolisme de l'APP vers une augmentation de la production des peptides amyloïdes. Le lien de causalité entre mutations, fonction des gènes mutés et développement de la maladie a alors permis l'émergence d'une hypothèse physiopathologique: l'hypothèse de la cascade amyloïde. Selon cette hypothèse, la production de peptides amyloïdes serait au centre des processus pathologiques, induisant le développement de la dégénérescence neurofibrillaire via un mécanisme encore non déterminé puis, par conséquent, la mort neuronale (1).

Cependant, même si l'importance des mutations des gènes APP, PS1 et PS2 est incontestable, elles ne sont responsables que de moins de 1 % de l'ensemble des cas. En effet, la plupart des formes de la MA sont définies comme sporadiques, c'est-à-dire sans transmission mendélienne classique, ceci sous-entendant qu'il n'existe pas de preuves évidentes d'une transmission familiale. Néanmoins, il est maintenant clairement établi que le risque attribuable à des déterminants génétiques pour ces formes est d'au moins 60 % (2).

Dès 1993 était mis en évidence l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E sur le risque de développer la MA. Les individus porteurs d'au moins une copie de cet allèle ont un risque 3 à 4 fois plus important de développer l'affection, tout en commençant plus tôt (4). Cette première découverte essentielle a pu laisser croire que la caractérisation de la génétique des formes sporadiques de la MA serait rapide. Or, depuis ce gène et malgré la multiplication des analyses -soit plus de 500 gènes candidats étudiés entre 1993 et 2009-, aucun consensus n'avait pu être obtenu quant à la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques, ces échecs répétés étant essentiellement liés à des limites méthodologiques (3).

Une révolution méthodologique et technologique

Ces limites ne présageaient pas forcément d'une évolution favorable de notre compréhension de la génétique de la MA. Cependant, comme la plupart des maladies multifactorielles dont l'étude de la composante génétique était soumise aux mêmes limitations, ce domaine a bénéficié d'importantes évolutions méthodologiques et technologiques.

En 2002, le projet HapMap (haplotype map) a été développé pour détecter et analyser le plus de polymorphismes possibles dans différentes populations (caucasienne, africaine et asiatique), ceci afin de construire des cartes de déséquilibre de liaison applicables de façon générale aux populations disponibles dans les laboratoires. Cette notion de déséquilibre de liaison implique que des marqueurs génétiques ne sont pas indépendants les uns des autres et qu'étudier l'un d'entre eux permet de recueillir une information pertinente pour tous ceux en déséquilibre de liaison important avec lui. Ceci a alors permis de montrer que l'étude d'environ 500 000 polymorphismes permettait de recouvrir près de 80 % du génome. Ce constat théorique n'aurait eu qu'un intérêt limité si dans le même temps, des outils technologiques puissants n'avaient été développés permettant justement d'analyser des centaines de milliers de polymorphismes par individu.

Cet apport technologique remarquable a alors conduit au développement d'études appelées « Genome Wide Association Study » (GWAS) dont la première a été menée avec succès en 2005. Depuis, ce type de travail a été réalisé dans la plupart des maladies multifactorielles, permettant la caractérisation de nombreux déterminants génétiques de ces pathologies.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, entre 2007 et 2009, plusieurs approches GWAS avaient ainsi été développées mais toutes ces études étaient basées sur un faible nombre de cas et de témoins (moins de 1000 individus par groupe), limitant de fait la capacité de ces travaux à caractériser de nouveaux déterminants génétiques de la MA et ne s'affranchissant pas des biais décrits précédemment (3). En fait, ces études pointaient du doigt la problématique d'une compétition exacerbée entre les laboratoires conduisant à une difficulté à se concerter et à collaborer. Cependant, deux groupes internationaux, principalement européens, se sont finalement formés afin de palier cette limite et regrouper le plus grand nombre possible d'échantillons d'ADN de cas et de témoins.

Caractérisation de nouveaux déterminants génétiques de la MA

Le groupe collaboratif « European AD initiative (EADI) » coordonné par notre laboratoire, a permis l'analyse de 537 029 polymorphismes sur 2 032 patients et 5 328 témoins français. Les polymorphismes indépendants du locus de l'APOE et montrant une association potentielle ($p < 10^{-5}$) avec le risque de développer la MA dans cette GWAS, ont alors été analysés dans des études cas-témoins originaires de Belgique, Espagne, Finlande et Italie, soit au total 3 978 cas et 3 297 témoins. Des polymorphismes au sein du gène CLU (Clusterin) sur le chromosome 8 et du gène CR1 (complement component (3b/4b) receptor 1) sur le chromosome 1, ont ainsi pu être validés par cette étude de réplique (4). Au même moment, le consortium Genetic and Environmental Risk in AD (GERAD) publiait une étude permettant de montrer que le même polymorphisme dans le gène CLU était associé au risque de développer une MA, répliquant de facto des résultats obtenus par le groupe EADI pour ce gène. De plus, cette étude a mis en évidence l'association d'un autre gène avec le risque de développer la MA, PICALM (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein), localisé sur le chromosome 11 (5).

Vers une collaboration de plus en plus poussée

Récemment, la première tentative dans le cadre de la MA pour réaliser une méta-analyse des différentes GWAS disponibles, impliquant les consortiums CHARGE (Cohort for Heart and Ageing Research in Genomic Epidemiology), EADI et GERAD, a été publiée. Ce travail regroupant au final 8 371 cas et 28 174 témoins, a alors permis la mise en évidence de l'association avec le risque de MA de polymorphismes du gène BIN1 (bridging integrator 1) localisés sur le chromosome 2 (6). La découverte du gène BIN1 indique que les premières GWAS analysées de façon individuelle, pouvaient ne pas être assez puissantes pour mettre en évidence de nouveaux déterminants génétiques. Deux nouvelles méta-analyses

ont alors été récemment menées pour prendre en compte ce problème, chacune regroupant un nombre toujours plus important de cas et de témoins. Ces études ont permis de caractériser 5 nouveaux facteurs de susceptibilité génétiques

... « Ce projet consiste à séquencer le génome complet de 1 000 individus d'origine ethnique différente grâce aux nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit. »...

de la MA : ABCA7, CD33, EPHA1, MS4A6A CD2AP (7,8). Par ailleurs, les approches par méta-analyse prennent encore plus leur sens avec la finalisation du projet « 1 000 génomes ». Ce projet consiste à séquencer le génome complet de 1 000 individus d'origine ethnique différente grâce aux nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit. Ce travail a pour objectif, entre autres, de caractériser de façon exhaustive la variabilité génétique inter-individuelle à la fois pour les variants fréquents et rares. À partir de ces résultats, nous sommes d'ores et déjà capables d'étudier près de 9 millions de polymorphismes suite à leurs imputations dans les bases de données déjà disponibles, l'imputation permettant de recréer un génotype pour un polymorphisme donné à partir d'outils statistiques et de cartes haplotypiques. Cette approche est actuellement appliquée dans le cadre du consortium I-GAP (International Genomic Alzheimer Project), regroupant tous les principaux acteurs mondiaux de la génétique de la MA et que notre laboratoire coordonne. Cette étude permet d'analyser plus de 30 000 cas et 50 000 témoins et devrait être finalisée dans les prochains mois.

Conclusion

Après une longue période de stagnation et de déception, l'avènement des technologies à haut débit ainsi que la mise en place de consortiums internationaux, ont profondément modifié notre compréhension de la génétique de la MA. Dans les prochaines années, cette connaissance va être appelée à évoluer très fortement, permettant probablement l'établissement d'une liste quasi exhaustive des déterminants génétiques de la pathologie. Par ailleurs, les approches de séquençage à très haut débit permettront de déterminer le lien exact entre ces déterminants génétiques et le processus physiopathologique grâce à la caractérisation des variants fonctionnels. Finalement, les récentes données obtenues par analyses GWAS ouvrent d'ores et déjà de nouvelles perspectives dans notre compréhension des mécanismes biologiques potentiellement mis en jeu, suggérant ainsi une dysfonction de la clairance périphérique des peptides amyloïdes (9). Dans un avenir proche, de telles observations pourraient faciliter l'avènement de nouvelles stratégies thérapeutiques ou permettre l'optimisation de celles en cours de développement.

jean-charles.lambert@pasteur-lille.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353-356.
- (2) Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:168-174.

- (3) Lambert, J.-C., Amouyel, P. 2000. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology*. 32, S62-70.
- (4) Lambert, J.-C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Légers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Zelenika, D., Bullido, M.J., Tavernier, B., Letenneur, L., Bettens, K., Berr, C., Pasquier, F., Fiévet, N., Barberger-Gateau, P., Engelborghs, S., De Deyn, P., Mateo, I., Franck, A., Helisalmi, S., Porcellini, E., Hanon, O.; European Alzheimer's Disease Initiative Investigators, de Pancorbo, M.M., London, C., Dufouil, C., Jaillard, C., Leveillard, T., Alvarez, V., Bosco, P., Mancuso, M., Panza, F., Nacmias, B., Bossù, P., Piccardi, P., Annoni, G., Seripa, D., Galimberti, D., Hannequin, D., Licastrò, F., Soininen, H., Ritchie, K., Blanché, H., Dartigues, J.F., Tzourio, C., Gut, I., Van Broeckhoven, C., Alperovitch, A., Lathrop, M., Amouyel, P. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 41, 1094-1099.
- (5) Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L., Pahwa, J.S., Moskivina, V., Dowzell, K., Williams, A., Jones, N., Thomas, C., Stretton, A., Morgan, A.R., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M.K., Brayne, C., Rubinsztein, D.C., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Morgan, K., Brown, K.S., Passmore, P.A., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A.D., Love, S., Kehoe, P.G., Hardy, J., Mead, S., Fox, N., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Schürmann, B., van den Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wilfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H., Hüll, M., Rujescu, D., Goate, A.M., Kauwe, J.S., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J.-C., Mayo, K., Légers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P.P., Van Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N.J., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C.E., Tsolaki, M., Singleton, A.B., Guerreiro, R., Mühleisen, T.W., Nöthen, M.M., Moebus, S., Jöckel, K.H., Klopp, N., Wichmann, H.E., Carrasquillo, M.M., Pankratz, V.S., Younkin, S.G., Holmans, P.A., O'Donovan, M., Owen, M.J., Williams, J. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 41, 1088-1093.
- (6) Seshadri, S., Fitzpatrick, A.L., Ikram, M.A., DeStefano, A.L., Gudnason, V., Boada, M., Bis, J.-C., Smith, A.V., Carrasquillo, M.M., Lambert, J.-C., Harold, D., Schrijvers, E.M., Ramirez-Lorca, R., DeBette, S., Longstreth, W.T. Jr, Janssens, A.C., Pankratz, V.S., Dartigues, J.F., Hollingworth, P., Aspelund, T., Hernandez, I., Beiser, A., Kuller, L.H., Koudstaal, P.J., Dickson, D.W., Tzourio, C., Abraham, R., Antunez, C., Du, Y., Rotter, J.I., Aulchenko, Y.S., Harris, T.B., Petersen, R.C., Berr, C., Owen, M.J., Lopez-Arrieta, J., Varadarajan, B.N., Becker, J.T., Rivadeneira, F., Nalls, M.A., Graff-Radford, N.R., Campion, D., Auerbach, S., Rice, K., Hofman, A., Jonsson, P.V., Schmidt, H., Lathrop, M., Mosley, T.H., Au, R., Psaty, B.M., Uitterlinden, A.G., Farrer, L.A., Lumley, T., Ruiz, A., Williams, J., Amouyel, P., Younkin, S.G., Wolf, P.A., Launer, L.J., Lopez, O.L., van Duijn, C.M., Breteler, M.M.; CHARGE Consortium, GERAD1 Consortium, EADI1 Consortium. 2010. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 303:1832-40.
- (7) Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskivina V, Dowzell K, Jones N, Stretton A, Thomas C, Richards A, Ivanov D, Widdowson C, Chapman J, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Beaumont H, Warden D, Wilcock G, Love S, Kehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Hardy J, Mead S, Fox NC, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Ruther E, Schürmann B, Heun R, Kölsch H, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wilfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Gallacher J, Hüll M, Rujescu D, Giegling I, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, gers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Pankratz VS, Sando SB, Aasly JO, Barcikowska M, Wszolek ZK, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, van Duijn CM, Breteler MM, Ikram MA, DeStefano AL, Fitzpatrick AL, Lopez O, Launer LJ, Seshadri S; CHARGE consortium, Berr C, Campion D, Epelbaum J, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:429-35.
- (8) Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Jarvik GP, Crane PK, Larson EB, Bird TD, Boeve BF, Graff-Radford NR, De Jager PL, Evans D, Schneider JA, Carrasquillo MM, Ertekin-Taner N, Younkin SG, Cruchaga C, Kauwe JS, Nowotny P, Kramer P, Hardy J, Huentelman MJ, Myers AJ, Barmada MM, Demirci FY, Baldwin CT, Green RC, Rogava E, St George-Hyslop P, Arnold SE, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bowen JD, Boxer A, Burke JR, Cairns NJ, Carlson CS, Carney RM, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Corneveaux J, Cotman CW, Cummings JL, DeCarli C, DeKosky ST, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Faber KM, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Ganguli M, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilbert JR, Gilman S, Giordani B, Glass JD, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman AP, Lopez OL, Mack WJ, Marson DC, Martiniuk F, Mash DC, Masliah E, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:436-41.
- (9) Lambert JC, Amouyel P. Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21:295-301.

GWAS ET MALADIE DE PARKINSON

MARIA MARTINEZ (INSERM UMR 1043, Toulouse)

La caractérisation par analyse de liaison de formes extrêmement rares, dites « monogéniques », de la Maladie de Parkinson (MP) a permis l'identification de mutations rares à pénétrance élevée de différents gènes. La puissance de cette approche est cependant trop faible lorsque la maladie est peu familiale, comme c'est le cas des formes idiopathiques de MP, où le risque de récurrence est faible (~2). Toutefois, l'héritabilité de MP est relativement importante (~30 %) et suggère l'implication de facteurs de risque génétiques à effets faibles et fréquents dans la population. Sous ces modèles, les distributions familiales attendues sont compatibles avec les observations, à savoir une majorité de cas isolés. L'étude génétique en population par association, qui est une alternative à l'analyse familiale de liaison génétique, s'est avérée être une approche puissante, notamment grâce aux évolutions récentes méthodologiques et technologiques de génotypages à haut débit couplées au développement de méthodes statistiques. Les deux premières études à grande échelle de MP ont été publiées en 2009 : l'une réalisée dans la population japonaise (2011 patients, 18381 témoins) (1), l'autre dans les populations nord-américaine et allemande (5074 patients, 8551 témoins) (2). Les deux études ont rapporté un signal d'association statistiquement significatif au niveau pan-génomique (« genome-wide significant ») avec un ou plusieurs des loci déjà connus de MP (i.e. SNCA, MAPT et/ou LRRK2). Il est intéressant de noter que, dans la population japonaise, MAPT n'explique pas le risque de MP. Au total, seuls deux nouveaux loci avaient été identifiés dans les données japonaises : 1q32/PARK16 et 4p15/BST1. La 2^e étude répliquait l'association positive avec des polymorphismes de PARK16 mais pas celle avec BST1. Par la suite, quatre études pan-génomiques de MP ont été conduites dans les populations nord-américaine (3), française (4), anglaise (5) ou néerlandaise (6). Elles confirment toutes, au niveau de signification pan-génomique, l'implication de SNCA et MAPT, mais seules deux identifient de nouveaux loci de MP : HLA-DR par l'étude nord-américaine (2 000 cas, 1986 témoins) et RXF4 par l'étude française. Cette dernière reposait sur un design en trois étapes. La première cohorte était constituée de 1071 patients du réseau français GPD (A.Durr, INSERM-U975) et de 2023 témoins issus de la cohorte prospective 3 Cités (P. Amouyel, INSERM U744, Lille). La deuxième cohorte était constituée de 1 705 patients et 5 200 témoins anglais de l'équipe de N Wood (U College, London et WTCCC2, Oxford); la 3^e de 1 527 patients et 1 864 témoins issus de la population française ou Australienne (A Elbaz, Inserm U708). Cette étude a aussi confirmé, pour la première fois dans une population Européenne, l'implication du gène BST1. Les études anglaises (1 705 cas, 5 200 témoins) et néerlandaises (770 cas, 2 024 témoins) n'ont pas permis d'identifier de nouveaux loci de MP. Dans l'ensemble, ces premiers résultats étaient assez décevants. Ainsi, malgré les grandes tailles d'échantillon de ces études pan-génomiques, chacune avait individuellement une puissance relativement limitée. Ceci a motivé la création, en 2010, du consortium IPDGC^(a) « International Parkinson's Disease Genomics Consortium »

afin de maximiser la puissance des études d'association en combinant les échantillons individuels pan-génomiques et en utilisant les analyses d'imputations pour maximiser la couverture de la variabilité génétique sous-jacente. Les analyses statistiques des deux méta-analyses des données IPDGC (~12 000 patients, 21 000 témoins et >7 millions de SNP après imputations), dont une adossée à une autre étude nord-américaine (3 000 cas, 29 000 témoins) (7), ont mis en évidence une association entre la MP et un ou plusieurs polymorphismes de 16 loci (8,9). Ces associations concernaient des régions génomiques de gènes de MP (SNCA, GAK, LRRK2, MAPT) ou des régions déjà identifiées par une ou plusieurs études pan-génomiques individuelles (BST1 et HLA-DRB5). Les autres régions génomiques étaient nouvelles et contiennent un ou plusieurs gènes potentiellement impliqués dans la susceptibilité à MP. En effet, pour l'instant, les loci sont désignés sur la base de la mise en évidence d'une association et non d'une relation causale entre eux et la susceptibilité à MP. Les résultats préliminaires d'analyses d'expression et de méthylation, conduites par IPDGC dans des échantillons de cerveaux post-mortem, montrent une relation entre le variant à risque et le niveau d'expression/méthylation pour certains de ces gènes, suggérant ainsi de nouveaux gènes candidats et mécanismes moléculaires potentiels. Il est également intéressant de noter que certains des loci nouvellement identifiés ont été associés à d'autres pathologies comme l'autisme (STK39) ou la sclérose en plaque (HLA-DRB5) ou sont impliqués dans l'inflammation (HTA), l'homéostasie des acides picoliniques et quinoliniques (ACMSD) ou dans les voies de la mort cellulaire (HIP1R).

... « L'identification de nouveaux loci de MP apporte un éclairage nouveau sur les pistes potentielles quant aux mécanismes physiopathologiques et moléculaires de MP »...

En conclusion, à ce jour, une vingtaine de loci contribuant au risque de la forme idiopathique PD ont été identifiés (cf Tableau). La grande majorité des loci sont nouveaux. Il y a trois ans, leur implication n'était pas connue. Leur identification a été possible grâce à la mise en commun de grandes cohortes de patients et témoins et à différentes expertises de plusieurs groupes de recherche en Europe et aux États-Unis. Par ailleurs, ces études confirment l'existence d'une susceptibilité partagée entre les formes monogéniques rares et les formes fréquentes idiopathiques de MP et qu'il existe donc un certain continuum entre elles. L'identification de nouveaux loci de MP apporte un éclairage nouveau sur les pistes potentielles quant aux mécanismes physiopathologiques et moléculaires de MP. Cependant, dans la plupart des cas, ni le gène ni le(s) polymorphisme(s) de susceptibilité ne sont identifiés. Finalement, il convient aussi de modérer notre enthousiasme sur l'impact immédiat de ces résultats sur la pratique clinique et le diagnostic de MP. En effet, les loci identifiés à ce jour

(a) Données pan-génomiques Nord-américaines (Singleton A, Nalls M, Molecular Genetics Section and Laboratory of Neurogenetics, NIA, NIH), Anglaises (Wood N, Hardy J, Plagnol V, UCL Institute of Neurology, London), Néerlandaises (Heutink P, Simon-Sanchez J, Dpt of Clinical Genetics, VU University Medical Center, Amsterdam), Allemandes (Gasser T, Dpt of Neurodegenerative Diseases, University of Tübingen and German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen) et Françaises (Brice A, Martinez M).

Loci de MP identifiés par étude d'association pan-génomique individuelle ou méta-analyse				
chr	Locus	Gène(s)	Étude (réf)	Pathologies
A- Gènes de MP				
1		GBA	(7)	Maladie de Gaucher
4	PARK4	GAK	(8)	MP dominante
4	PARK1	SNCA	(1;2;3;4;5;6;8)	MP monogénique dominante
12	PARK8	LRRK2	(1;7;8)	MP dominante
17		MAPT/STH	(2;4;5;8)	Démence Fronto-temporale (Tauopathie)
B- Nouveaux loci de MP				
4	4p15	BST1	(1;4;8)	
6	6q21	HLA-DRB5	(3;8)	sclérose en plaques
1	1q21	SYT11/RAB25/RIT1	(8)	
1	1q32	RAB7L1/PARK16	(1;8;9)	
2	2q21	ACMSD	(8)	
2	2q24	STK39	(8)	autisme
3	3q26	NMD3	(9)	
3	3q27	MCCC1/LAMP3	(7;8)	
4	4p16	DGKQ	(7)	
4	4q21	STBD1	(9)	
4	4q21	SCARB2	(7)	
7	7p15	GPNMB	(9)	
8	8p22	FGF20	(9)	
8	8q21	MMP16	(9)	
12	12q24	CCDC62/HIP1R	(8)	
16	16p11	STX1B	(9)	
17	17p11	SREBF1/RAI1	(7)	
18	18q12	RIT2/SYT4	(7)	
21	21q11	USP25	(7)	

n'expliquent qu'une faible part du risque de MP et de son héritabilité. Ainsi, dans les données du consortium IPDGC, l'estimation du rapport de quote (OR, pour « Odds ratio ») du quintile le plus élevé (sujets ayant le plus grand nombre d'allèles à risque) n'est que 2,51 (Intervalle de confiance à 95 % : 2,23 – 2,83) plus élevé que celui du quintile le plus bas (sujets ayant le plus faible nombre d'allèles à risque). Parmi les 16 loci, les OR varient de 1,07 à 1,44 et les plus grandes valeurs du risque attribuable sont ~14 %. Ces estimations doivent être interprétées avec précaution et sont probablement biaisées à cause du design de l'étude. Quoi qu'il en soit, ces loci/gènes n'expliquent pas l'ensemble de la composante génétique de la MP. Plusieurs hypothèses sont émises : 1) les effets génétiques sont sous-estimés à cause d'une corrélation incomplète entre le variant causal et le SNP associé. 2) Les variants rares et peu fréquents peuvent être impliqués dans la MP. Cette variabilité de séquence est mal couverte par les puces de SNP à haut débit – les variants peu fréquents ne sont donc pas testés dans les études pan-génomiques. Aussi, la recherche d'association pour des variants rares engendre

des défis spécifiques et plus importants que pour les variants fréquents. 3) L'héritabilité de MP peut être surestimée à cause d'effets d'épistasie (interactions entre gènes) ou épigénétiques (interactions gène-environnement). Ces questions soulèvent de nouveaux défis auxquels plusieurs groupes de recherche sur la génétique de MP, dont le consortium IPDGC, tentent maintenant de répondre par l'extension de nouvelles études pan-génomiques et le développement d'autres stratégies d'étude, comme par exemple le criblage direct de la variabilité génétique par études de séquençage à haut débit, pan-génomique ou pan-exomique.

maria.martinez@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1303-7.
- (2) Simonn-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozzi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1308-12.
- (3) Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2010 Sep;42(9):781-5.
- (4) Saad M, Lesage S, Saint-Pierre A, Corvol JC, Zelenika D, Lambert JC, Vidailhet M, Mellick GD, Lohmann E, Durif F, Pollak P, Damier P, Tison F, Silburn PA, Tzourio C, Forlani S, Lorient MA, Giroud M, Helmer C, Portet F, Amouyel P, Lathrop M, Elbaz A, Durr A, Martinez M, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Genome-wide association study confirms BST1 and suggests a locus on 12q24 as the risk loci for Parkinson's disease in the European population. *Hum Mol Genet.* 2011 Feb 1;20(3):615-27.
- (5) Spencer CC, Plagnol V, Strange A, Gardner M, Paisan-Ruiz C, Band G, Barker RA, Bellenguez C, Bhatia K, Blackburn H, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Burn D, Casas JP, Chinnery PF, Clarke CE, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Edkins S, Evans J, Freeman C, Gray E, Hardy J, Hudson G, Hunt S, Jankowski J, Langford C, Lees AJ, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Morrison KE, Palmer CN, Pearson JP, Peltonen L, Pirinen M, Plomin R, Pottier S, Rautanen A, Sawcer SJ, Su Z, Trembath RC, Viswanathan AC, Williams NW, Morris HR, Donnelly P, Wood NW. Dissection of the genetics of Parkinson's disease identifies an additional association 5' of SNCA and multiple associated haplotypes at 17q21. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 15;20(2):345-53.
- (6) Simonn-Sanchez J, van Hilten JJ, van de Warrenburg B, Post B, Berendse HW, Arepalli S, Hernandez DG, de Bie RM, Velseboer D, Scheffer H, Bloem B, van Dijk KD, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Rizzu P, Bochdanovits Z, Singleton AB, Heutink P. Genome-wide association study confirms extant PD risk loci among the Dutch. *Eur J Hum Genet.* 2011 Jun;19(6):655-61.
- (7) Do CB, Tung JY, Dorfman E, Kiefer AK, Drabant EM, Francke U, Mountain JL, Goldman SM, Tanner CM, Langston JW, Wojcicki A, Eriksson N. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002141.
- (8) Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, Sharma M, Sheerin UM, Saad M, Simonn-Sanchez J, Schulte C, Lesage S, Sveinbjornsdottir S, Stefansson K, Martinez M, Hardy J, Heutink P, Brice A, Gasser T, Singleton AB, Wood NW. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet.* 2011 Feb 19;377(9766):641-9.
- (9) International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). A two-stage meta-analysis identifies several new loci for Parkinson's disease. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002142.

LES ÉTUDES PAN-GÉNOMIQUES ET LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

ANNE-MARIE TRUELLE et NICOLAS DUPRÉ
(Faculté de médecine, Univ. Laval, Québec, QC, Canada)

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des neurones moteurs de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex cérébral. Cette dégénérescence sélective des neurones moteurs mène à une paralysie progressive entraînant le décès par insuffisance respiratoire dans un délai de 3 à 5 ans après le début des symptômes. La SLA est la maladie du neurone moteur la plus fréquente chez l'adulte avec une incidence de 2,1 cas par 100 000 personnes-année (1).

La forme familiale et la forme sporadique

Il existe deux formes de la maladie : la forme familiale et la forme sporadique. La forme familiale de la SLA est responsable de 5 à 10 % de tous les cas de SLA (1). Cette forme de la maladie est causée par des mutations avec une pénétrance élevée qui sont la plupart du temps transmises par voie autosomale dominante (1). Les autres cas de SLA sont considérés comme étant des cas sporadiques. La SLA est parfois aussi associée à la démence fronto-temporale, une autre maladie neurodégénérative qui se manifeste par des troubles du comportement et du langage.

La découverte, en 1993, de mutations dans le gène *superoxide dismutase 1 (SOD1)* sur le chromosome 21q22.11 a grandement contribué à la compréhension de la pathogenèse de la SLA. Ces mutations dans le gène *SOD1* sont présentes dans 10 à 20 % des formes familiales de la SLA (1). Depuis la découverte de ces mutations, beaucoup d'efforts ont été déployés en recherche afin de comprendre les aspects génétiques des formes familiale et sporadique. D'ailleurs, un certain nombre d'autres gènes ont été identifiés dans la forme familiale de la SLA tels *alsin*, *SETX*, *FUS*, *VAPB*, *ANG*, *TARDBP*, *FIG 4* et *VCP* (2). Ces mutations représentent un pourcentage significatif des cas ayant une forme familiale, et ce pourcentage peut varier en fonction des populations. La plupart des mutations connues pouvant causer la forme familiale de la SLA ont également été trouvées chez certains patients atteints de SLA sporadique (2). Toutefois, jusqu'à maintenant, les gènes spécifiques contribuant au développement de la forme sporadique, qui représente environ 90 % des cas de SLA, demeurent souvent inconnus.

Il est généralement accepté que la forme sporadique de la SLA est une maladie génétique complexe résultant d'une interaction entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux. Au cours des années, plusieurs approches différentes ont été tentées afin d'identifier des gènes qui seraient impliqués dans les formes sporadiques de la SLA (3).

Les gènes candidats

Les études de gènes candidats ont permis de découvrir des gènes potentiellement impliqués dans le développement des formes sporadiques de la SLA. Ce type d'étude est basé sur des hypothèses *a priori*, c'est-à-dire que les gènes à étudier sont sélectionnés selon leur fonction et que leur association à une maladie est vérifiée par la suite (4). Les études de gènes candidats dans la SLA sporadique ont démontré qu'il y avait une association entre cette maladie et des variantes de ces gènes : *VEGF*, *NEFH*, *DNCT1*, *PON*, *LIF*, *APEX*, *APOE*, *SMN*, *HFE*, *OPTN*, *SPG11*, *R199W*, *DAO*, *CHMP2B*, *peripherin* et *PGRN* ainsi que des variations de nombres de copies des gènes *SMN1* et *SMN2* (1,4,5,6). La découverte de ces gènes a permis d'évoquer différents mécanismes pouvant contribuer à la pathogenèse de la maladie telle que l'hypoxie et le stress oxydatif, l'excitotoxicité, l'apoptose, la dysfonction du cytosquelette, les anomalies du transport axonal, l'inflammation, les anomalies de dégradation et de maturation des protéines ainsi que la dysfonction mitochondriale (7). Toutefois, l'interprétation des études de gènes candidats est limitée par la faible reproductibilité des résultats entre différentes populations (5). Jusqu'à maintenant, les études d'association pan-génomiques n'ont pas corroboré les données des études de gènes candidats.

Les études pan-génomiques

Il semble clair actuellement que le risque de développer la forme sporadique de la SLA ainsi que les variantes phénotypiques de la SLA soient dus à la contribution de plusieurs

... « Les SNP correspondent aux variations génétiques les plus fréquentes dans le génome humain »...

facteurs génétiques et non à l'impact d'un seul gène. Afin de pouvoir identifier ces facteurs génétiques associés à la maladie, les chercheurs se sont tournés vers la recherche de polymorphismes nucléotidiques (SNP pour *single nucleotide polymorphisms*), qui sont des mutations d'une seule paire de bases d'ADN situées à un locus spécifique dans un gène. Les SNP correspondent aux variations génétiques les plus fréquentes dans le génome humain (8,9).

La première étude d'association pan-génomique dans la SLA a été publiée par le groupe de *Schymick et al.* en 2007. Cette étude, faite sur une cohorte de 276 cas de SLA sporadique et 275 contrôles américains, a permis d'identifier 34 SNP qui étaient vraisemblablement associés à la SLA. Toutefois, aucun de ces SNP n'a excédé le seuil de correction de Bonferroni (analyse statistique utilisée pour les comparaisons multiples). Par la suite, le groupe a rendu publique sa base de données, ce qui a ouvert la porte aux études de répétition de résultats (*replication study*) (10). La deuxième étude d'association pan-génomique publiée dans la SLA, a été effectuée par le groupe de *Dunckley et al.* sur 766 955 SNP chez 386 cas de SLA sporadique et 542 contrôles caucasiens. Par la suite, les auteurs ont fait une étude de répétition de résultats en deux

phases. Ils ont découvert une association potentiellement significative entre une susceptibilité à développer la SLA et une variante du gène *FLJ10986* sur le chromosome 1 (7). La troisième étude d'association pan-génomique dans la SLA sporadique a été effectuée par le groupe de *van Es et al.* sur 461 cas et 450 contrôles hollandais. Ils ont également fait une étude de répétition des résultats en combinant à leur population initiale des cas et des contrôles provenant de Belgique et de Suède, pour parvenir à un total de 876 cas et 906 contrôles. Les auteurs ont découvert que le SNP rs2306677, situé dans l'intron du gène *inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 (ITPR2)* sur le chromosome 12, était associé à la SLA sporadique (4). Par la suite, ce même groupe a étendu son analyse initiale afin d'inclure des échantillons additionnels pour obtenir un total de 1767 cas et 1916 contrôles de descendance européenne. Avec cette analyse supplémentaire, il a été découvert que le SNP rs10260404, situé dans l'intron du gène codant pour le *dipeptidyl-peptidase 6 (DPP6)* sur le chromosome 7, était associé à la SLA dans chacune des cinq populations incluses dans leur échantillon (8).

Par la suite, le groupe de *Cronin et al.* a effectué une étude d'association pan-génomique sur une population de 221 cas de SLA sporadique et 211 contrôles irlandais. Ils ont identifié 35 loci potentiellement associés à la SLA. Ensuite, ils ont utilisé des bases de données hollandaises et américaines pour faire une étude de répétition et ainsi obtenir un total de 958 cas et 932 contrôles. Suite à cette analyse, ils ont démontré une association potentielle entre la SLA et le *DPP6*. Ce résultat corrobore celui obtenu par le groupe de *van Es et al.* (9). Le groupe de *Cronin et al.* a, par la suite, étudié 27 SNP dans une étude de répétition des résultats de leur population initiale d'irlandais. Ils ont ajouté d'autres cas et contrôles irlandais ainsi que des cas et des contrôles polonais provenant d'une base de données indépendante pour parvenir à un total de 1 267 cas de SLA sporadique et 1 336 contrôles. Cette analyse combinée n'a pas permis d'identifier de SNP associé de façon significative à la SLA après une correction de Bonferroni. L'association potentielle entre la SLA et le *DPP6* n'a donc pas été reproduite dans la population polonaise (11). Plus tard, une étude d'association pan-génomique effectuée par le groupe de *Chiò et al.* a démontré, à l'aide de 2 160 cas de SLA sporadique et de 3 008 contrôles, qu'aucun des gènes précédemment associés à la SLA (*FLJ10986*, *ITPR2* et *DPP6*) n'étaient significatifs (12). Une étude du groupe de *Fernández-Santiago et al.*, effectuée avec 595 cas de SLA et 681 contrôles allemands, n'a pas démontré d'association entre la SLA et les gènes *FLJ10986* et *ITPR2* (13). Ces résultats illustrent une des difficultés liées aux études d'association pan-génomiques dans la SLA, soit la difficulté à reproduire les résultats obtenus avec un échantillon à d'autres populations.

L'association entre certains gènes et le phénotype de la SLA a également été étudiée. Le groupe de *Landers et al.* a identifié qu'un SNP dans le gène codant pour la *kinesin-associated protein 3 (KIFAP3)* est associé à la durée de la maladie. Effectivement, la variante phénotypique associée à une augmentation de la survie des patients était associée à

une diminution de l'expression de la *KIFAP3* (14). Le groupe de *Simpson et al.*, quant à lui, identifié un SNP dans le gène *elongation protein 3 homolog (ELP3)* qui protégerait contre la survenue de la SLA (14). Le groupe de *van Es et al.* a effectué, en 2009, une étude d'association pan-génomique sur 2323 cas de SLA sporadique et 9013 contrôles qui a identifié le gène *unc-13 homolog A (UNC13A)* comme étant un gène de susceptibilité dans la SLA sporadique (2). Le groupe de *Diekstra et al.*, par la suite, démontré à l'aide d'une cohorte hollandaise, une association entre le rs12608932 du gène *UNC13A* et un faible taux de survie dans la SLA sporadique (14).

Découvertes récentes

Concernant les cas de SLA associée à une démence fronto-temporale, le groupe de *Renton et al.* a publié récemment une étude en lien avec le chromosome 9p21 (15). Ils mentionnent dans leur article qu'une analyse de liaison impliquant plusieurs cas de SLA, de démence fronto-temporale et de SLA associée à une démence fronto-temporale a été effectuée il y a quelques années et a démontré un locus important dans ces maladies au niveau du chromosome 9. Puis, une étude d'association pan-génomique a permis au groupe de *Laaksovirta et al.* de démontrer que ce locus, situé sur le chromosome 9p21, représentait environ la moitié des cas de SLA familiale et environ le quart des cas de SLA sporadique chez 405 cas et 497 contrôles finlandais. L'association entre la SLA et le chromosome 9p21 avait déjà été démontrée par le groupe de *van Es et al.* en 2009. Le groupe de *Van Deerlin et al.*, quant à lui, démontré l'importance du même locus dans la démence fronto-temporale via une étude d'association pan-génomique. Toutes ces découvertes ont permis au groupe de *Renton et al.* de démontrer qu'une expansion d'une répétition hexanucléotidique dans le premier intron du gène *C9ORF72* lié au chromosome 9p21 était associée à la SLA dans une population finlandaise. Effectivement, cette expansion expliquerait 46 % des cas de SLA familiale et 21.1 % des cas de SLA sporadique liés au chromosome 9p21 dans cette population finlandaise, ce qui en fait une des associations les plus significatives découvertes à ce jour dans la SLA (15).

Un des avantages qui découle des données génotypiques rendues disponibles grâce aux études pan-génomiques est la possibilité d'analyser des régions suggestives de variations de nombres de copies (*copy number variation*). Les variations de nombres de copies correspondent à des pertes ou à des duplications du nombre de copies d'un gène suite à des insertions ou à des délétions dans le génome. Deux études, hollandaise et irlandaise, ont permis de déterminer que la quantité de variations du nombre de copies dans le génome n'était pas différente entre les cas de SLA et les contrôles. Toutefois, certaines variations du nombre de copies seraient spécifiques aux cas de SLA (16). D'ailleurs, une étude effectuée par le groupe de *Blauw et al.* incluant 1875 cas de SLA et 8731 contrôles a permis de confirmer qu'il n'y avait effectivement pas de différence dans le fardeau total de variations du nombre de copies entre les cas et les

contrôles. Ils ont également étudié les gènes de susceptibilité et ont identifié les gènes *DPP6* et *NIPA1* comme des gènes potentiellement associés à la SLA. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ce résultat (17).

Conclusion

Les études d'association pan-génomiques ont permis de faire ressortir plusieurs gènes candidats intéressants quant au phénotype et au risque de développer la SLA. L'identification éventuelle de ces facteurs génétiques pourrait, entre autres, permettre d'améliorer la compréhension de la pathogenèse de cette maladie, d'orienter la recherche vers des facteurs environnementaux spécifiques et d'identifier des cibles moléculaires pour le développement de thérapies rationnelles.

anne-marie.trudelle.1@ulaval.ca

nicolas.dupre.cha@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

- (1) Valdmanis P, Rouleau GA: Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 144-152.
- (2) Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W: The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 2247-2265.
- (3) Dupré N, Valdmanis P: Genome-wide association studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 137-138.
- (4) van Es MA, van Vught PWJ, Blauw HM et al: ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 869-877.
- (5) Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ: Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2007; 16: R233-R242.
- (6) Traub R, Mitsumoto H, Rowland L: Research advances in amyotrophic lateral sclerosis, 2009 to 2010. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 67-77.
- (7) Dunckley T, Huentelman MJ, Craig DW et al: Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 775-788.
- (8) van Es MA, van Vught PWJ, Blauw HM et al: Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 29-31.
- (9) Cronin S, Berger S, Ding J et al: A genome-wide association study of sporadic ALS in a homogenous Irish population. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 768-774.
- (10) Schymick JC, Scholz SW, Fung H-C et al: Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2007; 6: 322-328.
- (11) Cronin S, Tomik B, Bradley DG et al: Screening for replication of genome-wide SNP associations in sporadic ALS. *Eur J Hum Genet* 2008; 17: 213-218.
- (12) Chiò A, Schymick JC, Restagno G et al: A two-stage genome-wide association study of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009; 18(8): 1524-1532.
- (13) Fernández-Santiago R, Sharma M, Berg D et al: No evidence of association of FLJ10986 and ITPR2 with ALS in a large German cohort. *Neurobiol. Aging* 2011; 32: 551.e1-551.e4.
- (14) Diekstra F, van Vught PWJ, van Rheenen W et al: UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 2012; 33: 630.e3-630.e8.
- (15) Renton A, Majounie E, Waite A et al: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257-268.
- (16) Valdmanis P, Daoud H, Dion P, Rouleau GA: Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 198-205.
- (17) Blauw H, Al-Chalabi A, Andersen P et al.: A large genome scan for rare CNVs in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2010; 19(20): 4091-4099.

CRIBLAGE PAN-GÉNOMIQUE OU GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY APPLIQUÉ À LA PSYCHIATRIE : L'EXEMPLE DE L'ANOREXIE MENTALE

NICOLAS RAMOZ (INSERM UMR894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Descartes)

L'évolution des techniques de génétique moléculaire permet aujourd'hui de réaliser des études d'association par le criblage à haut débit du génome en entier ou Genome Wide Association Study (GWAS), à l'aide de centaines de milliers de marqueurs génétiques polymorphes nucléotidiques ou Single Nucleotide Polymorphisms (SNP). Ces GWAS portent sur des études de transmissions familiales ou sur des études d'associations cas/témoins. Le nombre de sujets inclus est critique pour atteindre une puissance statistique significative aussi plusieurs milliers de sujets sont nécessaires. Les GWAS permettent d'étudier la génétique des maladies complexes sans aucune hypothèse physiopathologique sur les voies biologiques et gènes impliqués.

La recherche génétique en psychiatrie utilise les mêmes approches et stratégies que celles employées pour les maladies génétiques Mendéliennes mais deux notions sont à prendre en compte. La première est la grande hétérogénéité phénotypique des patients qui sont diagnostiqués pour un trouble psychiatrique, de par le large spectre des manifestations cliniques et l'évolution de la maladie avec l'interaction de facteurs individuels, familiaux, sociaux et environnementaux. D'autre part, la composante génétique dans les troubles psychiatriques est complexe et fait vraisemblablement intervenir plusieurs gènes, modèle polygénique, quelques gènes, modèle oligogénique ou, plus rarement dans certains cas, elle aurait une origine monogénique.

La part des facteurs génétiques qui expliqueraient une pathologie est estimée par l'héritabilité (h^2). Elle est élevée dans

... « Grâce à des consortiums internationaux des milliers de patients ont pu être recrutés à travers le monde et plus de 50 GWAS ont été réalisés pour différentes maladies psychiatriques »...

l'autisme ($h^2=90\%$), la schizophrénie (80%) et elle est plus modeste dans les troubles addictifs (50%), tels que l'alcool-dépendance et le tabagisme. Grâce à des consortiums internationaux, des milliers de patients, ont pu être recrutés à travers le monde et plus de 50 GWAS ont été réalisés pour différentes maladies psychiatriques (1). Déjà, des travaux répliquent des associations et ont permis l'identification de gènes de prédisposition dans certains troubles psychiatriques, comme pour le tabagisme et les gènes codant les récepteurs nicotiques $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$.

Dans le laboratoire du Prof P Gorwood (INSERM UMR894) et le service du Prof F Rouillon (CMME, Hôpital Sainte-Anne), nous travaillons sur l'anorexie mentale (Anorexia Nervosa,

AN). Ce trouble, dont l'étiologie physiopathologique est inconnue, affecte les jeunes femmes dans 90% des cas et se caractérise par une restriction alimentaire et/ou des épisodes de purges et de frénésies alimentaires, et par une déformation de l'image corporelle (2). L'AN a des conséquences délétères avec un taux de mortalité de ~10%, par dénutrition ou suicide. La prévalence de l'AN est estimée à 1/1000 et les études d'épidémiologie génétique suggèrent l'importance des facteurs génétiques ($h^2=70\%$). Grâce au recrutement de plus de 300 familles avec un proposant AN, l'équipe a pu identifier, en collaboration avec d'autres laboratoires, que le gène BDNF codant un facteur neurotrophique est un gène de prédisposition à l'AN. Cependant, d'autres gènes ont également été associés à l'AN. Aussi, sous l'impulsion des Prof C Bulik (University of North Carolina, USA) et D Collier (Institut of Psychiatry, UK), un consortium international a vu le jour pour réaliser le GWAS de l'AN, le Genetic Consortium for Anorexia Nervosa (GCAN). Le GWAS de 2907 patients et 14860 contrôles nous ont permis d'identifier 94 SNP significativement associés à l'AN (3). Une étude portant sur des populations d'effectifs comparables est en cours de réalisation afin de répliquer ces premiers résultats. Enfin, une équipe vient récemment de publier un GWAS sur 1033 AN et 3733 contrôles (4). Elle caractérise de nouveaux gènes candidats et réplique l'association avec les gènes OPRD1 et HTR1D qu'elle avait initialement identifiée par liaison génétique. Ce travail identifie aussi des variants du nombre de copies ou Copy Number Variants (CNV) qui constituent des délétions ou des duplications de régions de plus de 1kb. Ces CNV joueraient un rôle majeur dans certaines pathologies psychiatriques, ainsi dans la schizophrénie, il a été fréquemment identifié des mutations CNV *de novo* de gènes impliqués dans la signalisation post-synaptique (5).

Les travaux de GWAS sont déterminants dans la compréhension des facteurs génétiques et l'identification des voies biologiques impliquées dans les troubles psychiatriques, et en particulier dans l'anorexie mentale. Ils permettent de comprendre l'étiologie de ces pathologies qui demeure mal connue à ce jour, et ouvrent des perspectives sur les traitements thérapeutiques médicamenteux.

nicolas.ramoz@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Sullivan PF. 2010. The psychiatric GWAS consortium : big science comes to psychiatry. *Neuron*.
- (2) Ramoz N, Versini A, Gorwood P. 2007. Eating disorders : an overview of treatment responses and the potential impact of vulnerability genes and endophenotypes. *Expert Opin Pharmacother*.
- (3) GCAN 2011. XIXth World Congress of Psychiatric Genetic, PP62.
- (4) Wang K, Zhang H, Bloss CS, Duvvuri V, Kaye W, Schork NJ, Berrettini W, Hakonarson H; Price Foundation Collaborative Group. 2011. A genome-wide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*.
- (5) Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, Moran J, Chambert K, Toncheva D, Georgieva L, Grozeva D, Fjodorova M, Wollerton R, Rees E, Nikolov I, Lagemaat LN, Bayés A, Fernandez E, Olason PI, Böttcher Y, Komiyama NH, Collins MO, Choudhary J, Stefansson K, Stefansson H, Grant SG, Purcell S, Sklar P, O'Donovan MC, Owen MJ. 2012. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*.

GWAS : QUELQUES CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

EMMANUEL HIRSCH (Université Paris-Sud, Espace éthique/AP-HP et Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer)

PAUL-LOUP WEIL-DUBUC (Université Paris Sorbonne, Espace éthique/AP-HP et Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer)

Conjurer les vulnérabilités ?

Les promoteurs des GWAS soutiennent que ces recherches accélèrent la mise en évidence des causalités de certaines pathologies, favorisent le développement et l'accès à des thérapies ciblées dont le coût diminuerait du fait des gains en efficacité. Les GWAS constitueraient un changement de paradigme dans la connaissance des maladies et

... « Des firmes internationales proposent, moyennant plusieurs centaines de dollars, des études génomiques individualisées »...

de leurs traitements. Elles permettraient ainsi aux individus d'anticiper les risques et d'acquiescer une certaine autonomie dans la gestion de leur propre santé ne serait-ce qu'en terme de prévention. Mais également de bénéficier de traitements « personnalisés », donc parfaitement ajustés à leur profil génétique. Des firmes internationales proposent, moyennant plusieurs centaines de dollars, des études génomiques individualisées (1). Nul doute que, dans un avenir proche, le recours à ces approches pronostiques constituera une pratique routinière accessible sans la médiation d'un médecin (ou sur ses conseils), afin de disposer des données estimées dès lors indispensables ne serait-ce qu'au regard de sa propre destinée (2). Comment réguler un processus complexe qui relève de tant de composantes étrangères au seul champ des applications biomédicales ?

... « Les maladies neurologiques constituent un terrain d'exploration privilégié pour les GWAS. »...

Nous n'évoquerons pas ici des considérations spécifiques à la diffusion des GWAS dans le domaine des maladies neurologiques (3). Toutefois, aborder quelques observations générales, permet de saisir les enjeux d'une réflexion éthique soucieuse des droits de la personne et de ses intérêts, notamment lorsque les caractéristiques de la maladie accentuent ses vulnérabilités. Sans pour autant être réfractaire aux avancées scientifiques indispensables dès lors qu'elles s'inscrivent dans un cadre raisonné et ne s'exonèrent pas de quelques règles structurantes. Les maladies neurologiques constituent un terrain d'exploration privilégié pour les GWAS. Contrairement à d'autres types de maladies chroniques - cancers ou maladies cardio-vasculaires, par exemple - dont les facteurs « environnementaux » et « comportementaux » sont souvent mis en évidence, la pathogenèse d'affections

neurologiques majeures demeure relativement peu connue. À travers les GWAS émerge un nouveau mode conceptuel : la connaissance, même approximative, de composantes génétiques susceptibles de conditionner l'état de santé et le devenir d'une personne, apparaît préférable à l'ignorance. Certaines théories incitent à penser que la généralisation de l'usage des GWAS nous apprendra sans doute qu'aucune maladie ne saurait plus être expliquée indépendamment d'une susceptibilité génétique. Les évolutions dans les savoirs ne manqueront pas d'imputer à l'ensemble de nos gènes une causalité directe ou associée dans le développement des maladies.

Dans un temps peut-être transitoire où les postulats ne sont pas encore validés par des avancées thérapeutiques significatives, un tel phénomène s'avère plutôt de nature à accentuer nos sentiments de vulnérabilité qu'à nous conférer la conviction d'une maîtrise possible de notre destinée génétique. Il ajoute à la condition humaine une nouvelle détermination : l'assujettissement à un état de veille sans relâche, garant - selon les promoteurs de la « médecine prédictive » - d'une capacité d'anticipation et de réactivité. Cette vigilance contrainte, à la manière d'une norme qui s'imposerait comme une vertu nécessaire, génère une forme d'angoisse existentielle et une responsabilité ontologique inédites. Elle accentue en effet une conscience plus immédiate des risques encourus, rend davantage présente une pensée de la maladie, de la souffrance et de la mort, et nous donne le sentiment d'avoir à rendre compte de déterminants pour lesquels toutefois, par nature, on ne peut rien. Qu'en est-il d'un savoir énigmatique, incertain, menaçant, dont dans bien des circonstances on ne sait au juste quoi faire ? Des chercheurs en témoignent à leur manière : « Malgré les progrès rapides accomplis en ces tout premiers jours de l'ère des GWAS, il faut souligner que nous ne disposons, pour aucun de ces nouveaux gènes candidats ayant émergé à l'occasion de ces dépistages génomiques à grande échelle, de preuve génétique susceptible de nous autoriser à établir de manière irréfutable qu'un quelconque de ces loci soit véritablement un gène associé à la maladie d'Alzheimer (4) ».

Des enjeux supérieurs

Du fait de conséquences significatives s'agissant des droits de la personne et de son impact sur nos représentations de l'humaine dignité comme du bien commun, la dimension politique du développement des GWAS ne saurait être négligée. Comment préserver les fondements des solidarités humaines et sociales lorsque des risques individuels identifiés justifieraient, dans certaines circonstances, des disqualifications et des discriminations ? Certaines maladies suscitent des réactions péjoratives, notamment lorsqu'elles affectent l'identité d'une personne et modifient profondément ses comportements. Elles tendent à destituer la personne de sa citoyenneté (voire de sa respectabilité) et à la reléguer dans une marginalité assimilée à l'exclusion. Des « enjeux supérieurs » peuvent altérer, sous une forme ou sous une autre, les principes mêmes du secret médical (d'autant

plus lorsque la circulation de l'information ne se limite pas à l'espace médical ; le dossier médical est désormais partagé avec la personne) (5).

Ces ségrégations possibles peuvent être assimilées à une forme de « sélection génétique » moderne qui remettrait en cause l'universalité des droits de l'homme. La « déchirure du voile d'ignorance (6) » qui recouvre nos génomes menace les valeurs constitutives de la cohésion sociale, celles du « contrat social », si la généralisation de la médecine prédictive amplifiée par les GWAS ne s'accompagne pas d'une réflexion certes morale et juridique, mais avant tout politique puisqu'il y va des valeurs de la démocratie. Comment sauvegarder la personne des préjudices induits par des savoirs intrusifs abolissant sa sphère privée et l'exposant à toutes formes de discriminations « justifiables » ?

Nos représentations de la dignité humaine, ne serait-ce qu'à la lumière des principes du triptyque « liberté, égalité, fraternité », pourraient être affectées par une implémentation non raisonnée des GWAS, un manque de discernement dans la distinction à établir entre la finalité et les conséquences de cette approche biomédicale innovante. Certains évoquent déjà une nouvelle forme de sociabilité ou de « biosocialité (7) » fondée sur l'appartenance à un groupe défini par des traits génétiques !

La France a ratifié le 13 décembre dernier la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Cette convention stipule dans son article consacré à la « primauté de l'être humain » : « L'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science. » Un tel principe pourrait nous inciter à davantage de prudence dans les avancées des GWAS, ainsi qu'à une plus juste attention portée aux conditions d'accompagnement et d'encadrement de mutations qui menacent directement nos principes d'humanité. Pour autant que de telles considérations demeurent encore compatibles avec des « enjeux supérieurs ».

emmanuel.hirsch@sls.aphp.fr
paulloupweildubuc@yahoo.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Parmi les plus connues, citons 23andMe, Navigenics et deCODEME.
- (2) Voir sur ce point Kane J., « The Regulation of Direct-to-Consumer Genetic Tests », *Human Molecular Genetics*, October 2008 15; 17(R2): R180-R183.
- (3) Ce domaine fera l'objet d'approfondissements dans les prochains mois, notamment dans le cadre de l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer: www.espace-ethique-alzheimer.org
- (4) Lars Bertram et Rudolph E. Tanzi, « Genome-wide association studies in Alzheimer's disease », *Human Molecular Genetics*, 2009, Vol. 18, Review Issue 2.
- (5) Toutes sortes de justifications pourront être avancées pour refuser l'accès à une formation, à un emploi, aux assurances, selon des arguments d'ordre génétique.
- (6) Rosanvallon P., *La nouvelle question sociale*, Seuil, Paris, 1998, p. 54-57.
- (7) Rabinow P., « Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality », in Inda JX, *Anthropologies of Modernity: Foucault, Governmentality, and Life Politics*, Wiley-Blackwell, Hoboken, 2005.

CONCLUSION

HERVÉ CHNEIWEISS (INSERM UMR 894, Université Paris Descartes)

Au terme de cette série de contributions plus passionnantes les unes que les autres il apparaît d'une part que la génétique permet une approche fascinante et totalement renouvelée des pathologies du système nerveux au risque de s'avérer le dernier avatar d'un déterminisme que les résultats énoncés plus haut dénoncent eux-mêmes. D'un côté une meilleure compréhension des conditions favorables à l'émergence, au développement ou au caractère grave d'une pathologie, de l'autre le risque d'une idolâtrie de l'ADN occultant le caractère aléatoire du phénomène pathologique largement dépendant des conditions de milieu et/ou de multiples autres paramètres biologiques, dont certaines autres séquences génétiques. En première approche, parce que nos techniques sont encore frustes, plus pour très longtemps d'ailleurs, nous pouvons encore garder l'illusion d'une médecine personnalisée parfaite, s'appuyant sur un petit nombre de gènes associés à une causalité morbide. Mais les connaissances à venir, des séquençages complets aux grandes cohortes, vont nous faire redécouvrir deux évidences : il n'y a pas deux génomes identiques, donc deux patients identiques, donc deux maladies identiques ; et, de plus, les conditions de milieu (âge de la vie et environnement) changeant sans cesse, les risques associés à tels ou tels variants génétiques seront à réévaluer sans cesse. L'émerveillement technique des associations d'un variant génétique à une plus grande fréquence de survenue d'une maladie ne peut nous enivrer au point d'oublier qu'au sein d'une ruche toutes les abeilles ont le même génome, les ouvrières comme la reine. Pourtant, les unes sont dix fois plus petites et vivent dix fois moins longtemps que l'autre. Tout cela pour une simple affaire alimentaire, miel contre gelée royale. Portons cela à l'échelle de la diversité des vies humaines, seules la crédulité fera que nos contemporains s'abonneront aux bulletins de santé bientôt proposés par les sociétés de génomes personnels : une nouvelle cosmétique probablement aussi lucrative que les actuels soins anti-âge, et à peu près aussi peu scientifiquement fondée. Tel variant vous sera favorable mais tel autre au contraire néfaste, au même moment et dans les mêmes circonstances. La vie est cruelle, l'ADN peut être son prophète. À force de combinaison des risques et des variants modificateurs, la médecine personnalisée basée sur des données de la génétique ne pourra se développer sans une re-mutualisation des risques à assumer et sans une nouvelle médecine qui aura à prioriser les paramètres qu'elle considère comme principaux à un instant T. La rationalité scientifique a de beaux jours devant elle et elle nous permettra de mieux comprendre et surtout mieux soigner des maladies aujourd'hui désespérantes. Mais la richesse du vivant, la diversité de sa combinatoire et sa constante adaptabilité au milieu ne nous permettront probablement jamais de nous abstraire du caractère nécessairement social de la maladie et de l'acte médical. En redécouvrant le caractère aléatoire et multifactoriel de notre identité biologique au regard de notre environnement, la génétique ne nous rend pas moins humain mais nous oblige, au contraire, à nous féliciter d'être des individus sociaux, c'est-à-dire divers et solidaires.

herve.chneiweiss@inserm.fr