

Chroniques génomiques

À la recherche de l'héritabilité perdue...

Bertrand Jordan



Marseille-Nice Génopole,
case 901,
Parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
bjordan@club-internet.fr

Les GWAS, un investissement qui se révèle peu productif

À côté des affections « mendéliennes » dont l'élucidation a marqué les débuts de la nouvelle génétique au cours des années 1980 et 1990, il existe de nombreuses maladies souvent fréquentes qui comportent une composante génétique indiscutable mais complexe, impliquant de nombreux gènes. Le but principal des travaux portant sur ces affections est naturellement d'identifier les gènes (ou au moins les régions d'ADN) dont les variants sont responsables de ces prédispositions : cela devrait faciliter la compréhension des mécanismes pathogéniques à l'œuvre, autoriser le dépistage des personnes à risque, et, à terme, permettre la découverte de nouvelles thérapies ciblées et efficaces. À cet égard, la possibilité ouverte depuis quelques années de pratiquer des études d'association génétique à grande échelle (appelées GWAS pour *Genome Wide Association Studies*), examinant des centaines de milliers de snip¹ chez des milliers d'individus a suscité de grands espoirs. On pensait qu'une bonne partie de l'influence génétique correspondait à des variants relativement fréquents dans le génome, selon l'hypothèse *common disease/common variant* [1], et que la conjonction de quelques variants fréquents chez le même individu serait responsable de sa susceptibilité à une affection donnée. Il a rapidement fallu déchanter : comme nous l'avons déjà indiqué ici même [2], des variants communs sont bien

identifiés de manière reproductible, mais ils ne rendent compte que d'une très faible partie de l'héritabilité². Les chiffres rapportés il y a un an [2] n'ont fait que se confirmer au fil de plus de quatre cents de ces études GWAS lourdes et coûteuses, qui mobilisent à chaque fois de nombreux laboratoires, des dizaines de chercheurs et des millions de dollars. Le *Tableau 1* montre la gravité du problème : on ne connaît à l'heure actuelle que trois maladies pour lesquelles les locus identifiés rendent compte de 10 % ou plus de l'héritabilité. Pour le diabète de type II, ou pour un caractère comme la taille à l'âge adulte, les dizaines de locus désignés par de multiples études GWAS ne sont responsables que de 5 à 6 % d'une héritabilité pourtant très forte (0,40 pour le diabète, 0,80 pour la taille) [3]...

Les CNV, un nouvel espoir ?

C'est en ce sens que l'on parle d'héritabilité perdue, ou manquante : 95 % de la vulnérabilité héréditaire au diabète de type II sont liés à des éléments encore non identifiés dans notre ADN. Éléments, il va sans le dire, qui sont activement recherchés aujourd'hui. Pour l'essentiel, les GWAS pratiquées jusqu'à aujourd'hui s'intéressaient aux Snip, variations ponctuelles dans l'ADN. Notons que, par nécessité, les puces à ADN employées sont ciblées sur les Snip fréquents, ceux pour lesquels

¹ Variations ponctuelles dans la séquence d'ADN, voir [2].

² Héritabilité : proportion de la variation phénotypique d'une population qui est d'origine génétique. Une héritabilité égale à 1 signifie donc que la variation (de taille par exemple) observée au sein d'une population est entièrement due aux gènes.

Maladie	Héritabilité	Nombre de locus trouvés	Fraction de l'héritabilité expliquée
Dégénérescence maculaire liée à l'âge	0,71	5	50 %
Maladie de Crohn		32	20 %
Lupus érythémateux disséminé		6	15 %
Diabète de type II	0,40	18	6 %
Cholestérol HDL		7	5,2 %
Taille	0,80	40	5 %
Infarctus du myocarde précoce		9	2,8 %

Tableau I. Les résultats décevants des GWAS (adapté de [3], en ajoutant des valeurs de la littérature pour l'héritabilité totale de quelques maladies)

l'allèle mineur a une fréquence d'au moins 5 %. Si l'on voulait interroger tous les Snip possibles dans notre génome, ce sont six milliards de points qu'il faudrait examiner - c'est-à-dire la séquence complète... C'est hors de portée des puces, mais ce sera bientôt accessible grâce aux progrès fulgurants des techniques de séquençage... [4]. On pouvait cependant encore espérer sauver l'hypothèse *common disease/common variant*, grâce à la découverte relativement récente des CNV (*copy number variants*), duplications ou au contraire délétions de petites régions dans notre génome [5]. Ces zones dupliquées, tripliquées ou au contraire délétées, au nombre de plusieurs milliers et se retrouvant chez de nombreux individus, allaient peut-être rendre compte d'une bonne partie de l'héritabilité manquante. Les fabricants de puces s'étant empressés d'adapter leurs outils afin qu'ils puissent détecter les dix mille CNV les plus fréquents, de nouvelles études GWAS furent lancées. Les résultats d'un travail monumental signé de plus de deux cents auteurs viennent d'être publiés [6]. L'article, qui émane du *Wellcome Trust Case Control Consortium*, examine 19 000 personnes (3 000 individus témoins et 2 000 pour chacune de huit affections majeures³). Les résultats sont « surprenants et décevants », comme l'indique l'auteur *senior*, Peter Donnelly : cette entreprise herculéenne ne révèle que trois associations confirmées entre locus CNV et maladie - et toutes trois étaient déjà connues...

La chasse aux variants rares... et significatifs !

Il ne nous reste donc que les variants rares (ponctuels ou non) pour expliquer ces fortes susceptibilités génétiques. Rappelons que nous ne sommes plus ici dans le cas des affections mendéliennes ou monogéniques, et que les déterminants génétiques des maladies fréquentes sont à coup sûr nombreux, chacun d'eux exerçant une influence modérée (la *Figure 1* propose une vision synthétique du paysage des variants à effet

³ Psychose maniaco-dépressive, cancer du sein, coronaropathie, maladie de Crohn, hypertension, arthrite rhumatoïde, diabète de type I et II.

pathogène). Pour fixer les idées, la vulnérabilité génétique pour le diabète de type II pourrait être due à une vingtaine d'allèles peu fréquents associés chacun à un risque relatif de 2 ou 3 [3]. Mais la découverte de chacun de ces locus sera difficile : leur effet individuel est trop faible pour permettre de les « pister » par des études familiales - sinon ils auraient déjà été identifiés ! Le séquençage, contrairement aux appa-

rences, n'offre pas une réponse immédiate, même en faisant abstraction des problèmes de coût. N'oublions pas que deux personnes diffèrent en plusieurs millions de points au niveau de leur ADN : il ne sera donc pas trivial de déterminer lesquelles de ces différences sont susceptibles de contribuer à un risque génétique. Pour avancer, il faudra non seulement beaucoup de séquences, mais aussi de grands progrès dans les méthodes d'interprétation et dans la prédiction des conséquences possibles d'une altération donnée dans l'ADN - le fameux passage du génotype au phénotype...

L'affaire se complique encore...

Un autre article récent [7] ajoute encore à la complexité de la question tout en ouvrant, peut-être, la voie vers une solution. Il s'agit d'un travail fondé sur des simulations assez sophistiquées et qui - en simplifiant - indique que des variants rares ayant un effet notable peuvent être, par hasard, « concentrés » chez des personnes qui ont en commun un certain variant fréquent, à cause de la structure de leur généalogie. Les auteurs montrent que ce type d'« association synthétique » doit en fait être très courant : en procédant à une étude GWAS sur une telle population, on a alors l'impression de découvrir un *variant fréquent* conférant un *risque faible* à une fraction notable de la population, alors qu'en fait seule une petite partie de cette fraction possède un *variant rare* conférant un *risque élevé*... Si ces hypothèses et ces calculs (rapportés dans un article assez ardu mais dont les conclusions sont bien résumées dans un commentaire en ligne de *Nature* [8]) sont corrects, même les variants fréquents déjà identifiés ne sont peut-être pas les vrais responsables de l'effet

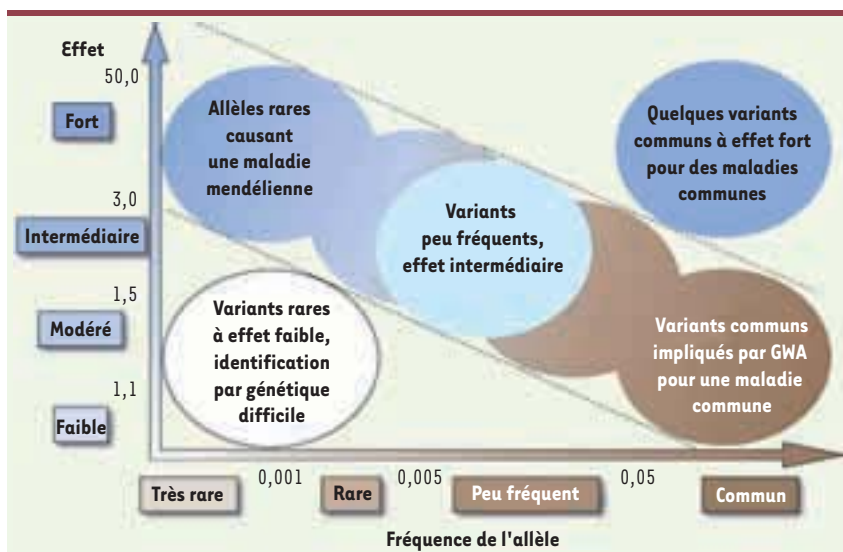


Figure 1. Les différents types de déterminants génétiques, classés selon la fréquence de l'allèle pathogène (en abscisse) et le risque relatif conféré par cet allèle (d'après [3] © Nature).

tabilité reste un but d'actualité, car elle est nécessaire tant pour la compréhension des mécanismes pathogéniques que pour l'amélioration des thérapies ; mais la génétique pure, même avec les avancées technologiques en cours comme le séquençage ultra-rapide, aura certainement besoin du secours de la physiologie, des données fonctionnelles, et des analyses de *pathways* pour aboutir à enfin retrouver l'héritabilité perdue... ♦

Desperately seeking heritability

(modeste) observé sur la vulnérabilité. D'un autre côté, ils indiquent la présence de variants rares présents dans leur voisinage élargi, variants rares dont la découverte serait une avancée notable, et peuvent donc servir de guide pour une recherche par séquençage.

Une toute-puissance... toute relative

Force est de reconnaître que, malgré les extraordinaires outils dont elle dispose aujourd'hui, l'approche purement génétique se heurte à de grandes difficultés. Elle est bien loin l'époque des premiers succès de la « génétique inverse » [9], où, en un raccourci fulgurant, l'étude génétique de quelques familles à l'aide de quelques centaines de marqueurs microsatellites pouvait repérer le gène impliqué dans une maladie héréditaire mendélienne alors même que l'on ignorait tout de la protéine en cause, du mécanisme pathogénique et, bien sûr, de l'architecture générale du génome humain. Les maladies complexes, mi-génétiques, mi-environnementales, se révèlent rétives à une telle approche. L'identification des séquences d'ADN responsables de leur forte héri-

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet.* 2001 ; 17 : 502-10.
2. Jordan B. Le déclin de l'empire des GWAS. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 537-9.
3. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009 ; 461 : 747-53.
4. Jordan B. Le boom des séquenceurs nouvelle génération. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 325-7.
5. Jordan B. Un génome plein de trous et de bosses. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23, 123-4.
6. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2010 ; 464 : 713-20.
7. Dickson SP, Wang K, Krantz I, et al. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol* 2010 ; 8 : e1000294.
8. Maher B. Hiding place for missing heritability uncovered. *Nature* ; 25 janvier 2010 doi:10.1038/news.2010.33.
9. Jordan B. Grandeur et servitudes de la génétique inverse. *Med Sci (Paris)* 1988 ; 4 ; 138-40.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 474 dans ce numéro de *m/s*





DÉCEMBRE 2009
numéro 12
p 995 > 1196
volume 25

> www.medecinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck,
Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier



Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S

ÉDITORIAL

Les anticorps monoclonaux : un fantastique arsenal thérapeutique en plein devenir - Michel Fougereau

UN SIÈCLE D'HISTOIRE

De la sérothérapie aux anticorps recombinants « nus » : plus d'un siècle de succès en thérapie ciblée - Hervé Watier

Une histoire de fusion... réussie et non brevetée : les anticorps monoclonaux - Jean-Luc Teillaud

DE LA CONCEPTION À LA PRODUCTION

Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir - Riad Abès, Charles-Antoine Dutertre, Jean-Luc Teillaud

Bases de données anticorps : IMGT®, une plate-forme française d'intérêt mondial Marie-Paule Lefranc

Anticorps thérapeutiques et dérivés - Alain Beck, Elsa Wagner-Rousset, Thierry Wurch, Nathalie Corvaia

Protéine de fusion ou anticorps monoclonal : quel biomédicament choisir dans une maladie inflammatoire? - Jean Sibilia

Les anticorps radiomarqués pour le traitement des cancers - Jacques Barbet, Jean-François Chatal, Françoise Kraeber-Bodéré

Les immunoconjugués, anticorps « armés » pour combattre le cancer - Jean-François Haeuw, Véronique Caussanel, Alain Beck

FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes - Charlotte Magdelaine-Beuzelin, Marc Ohresser, Hervé Watier

Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux - Gilles Paintaud

Anticorps thérapeutiques : importance de la galénique pour l'efficacité et la sécurité - Lucie Manache, Claire Dulieu, Otmene Boussif

Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique - Philippe Stas, Ignace Lasters

Du milligramme à la tonne d'anticorps monoclonaux : outils et perspectives de production - Olivier Cochet, Michel Chartrain

LA RÉALITÉ CLINIQUE

Anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncologie - Guillaume Cartron, Jean-François Rossi

Anticorps et tumeurs solides : cibles établies et pistes prometteuses - Alexandre Bodmer, Liliane Goetsch, Laurence Favet, Christian Bailly, Nathalie Corvaia, Pierre-Yves Dietrich

Anticorps monoclonaux et ciblage vasculaire - Nicolas Cézé, Thierry Lecomte, Hervé Watier
Anti-VEGF : applications pratiques en ophtalmologie - Nicolas Levezuel, Gisèle Soubrane, Eric H. Souied

Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques - Luca Semeraro, Marie-Christophe Boissier

Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques - Caroline Papeix, Catherine Lubetzki

Anticorps thérapeutiques et maladies infectieuses - Christine Klinguer-Hamour, Véronique Caussanel, Alain Beck

Anticorps monoclonaux en transplantation - Bernard Vanhove

Anticorps monoclonal anti-C5 (éculizumab) dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne - Gérard Socié, Nathalie Varoqueaux, Régis Peffault de Latour

Les complications « toxiques » liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux - Marc Pallardy

Les complications infectieuses liées à l'utilisation des anticorps monoclonaux chez l'homme - Émilie Rigal, Philippe Gateault, Yvon Lebranchu, Cyrille Hoarau

UN FUTUR EN DÉVELOPPEMENT

Les anticorps EMABling® : de la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle au traitement de la leucémie lymphoïde chronique - Rémi Urbain, Jean-Luc Teillaud, Jean-François Prost

Anticorps et bioterrorisme - Philippe Thullier, Thibaut Pelat, Dominique Vidal

Transgénèse animale et humanisation des anticorps : des souris pour des hommes - Michel Cogné, Sophie Duchez, Virginie Pascal

Anticorps bispécifiques : quel avenir? - André Pèlerin, Bruno Robert

Fragments d'anticorps à domaine unique : les dAb, l'avenir des anticorps monoclonaux? - Patrick Chames, Daniel Baty

Les systèmes alternatifs de production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques - Stéphane Olivier, Majid Mehtali

Ingénierie de charpentes protéiques comme alternative aux anticorps - Thierry Wurch, Peter Lowe, Alain Beck, Nathalie Corvaia

Utilisation des intrabodies : des protéines intracellulaires à l'immunisation thérapeutique - Sandrine Moutel, Franck Perez

D'orthoclone au dénsumab : anticorps monoclonaux à des fins thérapeutiques - Jacques Biot, Christelle Fasano, Céline Dos Santos

Conséquences réglementaires de l'utilisation des anticorps monoclonaux - Friedrich Lackner, Marie-Emmanuelle Behr-Gross

Anticorps thérapeutiques : la recherche française s'organise - Delphine Watiez, Hervé Watier

Valorisation des recherches issues de l'Inserm et enjeux industriels - Mallory Perrin-Wolff, Christophe Cans



À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex

Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :

Visa

Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | | |

Signature :

Bon de commande

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S