

Gènes et Milieu

par J. Feingold

Unité de Recherches d'Épidémiologie génétique, INSERM U155, Université Paris VII, 2, place Jussieu, F-75251 Paris Cedex 05

Reçu le 24 novembre 1999

RÉSUMÉ

De nombreux caractères quantitatifs dépendent de facteurs génétiques et environnementaux. Leur mode héréditaire est polygénique. La variance phénotypique du trait est égale à la somme des variances, génétique et environnementale ($VP = VG + VE$). Les rapports VG/VP et VE/VP sont difficiles à estimer chez l'Homme. On peut estimer par contre l'hérita-

bilité qui est proche de VG/VP , par l'étude de la ressemblance entre sujets apparentés. L'hérédité est le rapport de la variance génétique additive sur la variance phénotypique. L'hérédité polygénique à seuil peut expliquer la distribution non mendélienne familiale des maladies multifactorielles.

SUMMARY Gene and environment

Many quantitative characters depend on the action of a large number of genes and environmental factors. The mode of inheritance of these characters is polygenic. The phenotypic variance of the character is the sum of the components, thus the genetic and the environmental variances ($VP = VG + VE$). The degree of genetic determination VG/VP and VE/VP

are difficult to estimate in man. The heritability a related coefficient to VG/VP can be estimated from the degree of resemblance between relatives. The heritability is the additive genetic variance as a proportion of the phenotypic variance. Polygenic threshold inheritance can account for the familial non mendelian distribution of multifactorial diseases.

Tout caractère est sous la dépendance de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. Le milieu module le programme génétique dans la réalisation du phénotype de l'individu. Si l'on considère un phénotype pathologique particulier, ce dernier est certes sous la double dépendance des facteurs génétiques et environnementaux, mais leur importance relative varie d'une maladie à l'autre. Nous verrons comment on peut définir correctement l'importance relative de chacun des facteurs. Dans les maladies héréditaires c'est-à-dire celles qui se transmettent d'une façon mendélienne, le rôle de l'environnement est classiquement faible. Il est quasi nul par exemple, dans la maladie de Tay-Sachs, il est relativement plus important dans la phénylcétonurie car le traitement consiste à changer l'environnement nutritionnel de l'enfant, il est important dans la porphyrie aiguë intermittente où l'on connaît de nombreux facteurs qui peuvent provoquer des poussées de la maladie. D'une façon générale, les facteurs de milieu expliquent en partie la pénétrance incomplète et l'expressivité variable de certaines maladies héréditaires. Dans les maladies dites communes, telles les maladies cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, certains cancers, les deux types de fac-

teurs ont un rôle important. Il en est de même dans les maladies infectieuses, les facteurs environnementaux (agents pathogènes) ont un rôle majeur, on a cependant montré que des facteurs génétiques pouvaient moduler la susceptibilité ou la résistance à ces maladies (voir les articles de L. Abel et J. L. Casanova dans la même revue).

Le diagramme de la figure 1 donne un schéma intuitif de ces faits.

C'est l'étude de la génétique des caractères quantitatifs qui permet de répondre à la question : comment esti-

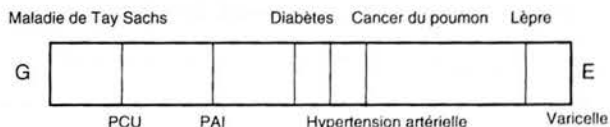


FIG. 1. – Diagramme des maladies génétiques. Selon l'importance relative des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, la maladie est plus ou moins proche du pôle G (génétique) ou du pôle E (environnement), (PCU : phénylcétonurie ; PAI : porphyrie aiguë intermittente).

mer la part relative de l'effet des gènes et de celui du milieu? En effet, cette interrogation n'a de sens que si l'on considère la part de la variation entre individus qui est due aux facteurs génétiques et environnementaux.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

(Falconer, Mackay, 1996)

Un caractère quantitatif, telles la taille, la tension artérielle ou la cholestérolémie, dépend de l'effet de nombreux gènes polymorphes et de facteurs de milieu. Ces gènes qu'on peut actuellement, soit identifier, soit localiser sur les chromosomes sont appelés QTL (Quantitative Trait Loci). On peut écrire la relation suivante :

Phénotype = Génotype + Environnement ou $P = G + E$

Chacun des gènes ou des facteurs environnementaux a un petit effet sur le caractère, d'où une distribution gaussienne de ce dernier dans la population générale, si on utilise la bonne échelle qui n'est pas forcément arithmétique.

Considérons, dans un premier temps, l'effet d'un seul locus diallélique. Soit A_1 et A_2 ces deux allèles, p et q leur fréquence génique. Soit $+a$, d et $-a$ la valeur métrique des génotypes A_1A_1 , A_1A_2 et A_2A_2 dont les fréquences sont p^2 , $2pq$ et q^2 (l'origine par commodité est située à mi-distance entre les valeurs des génotypes homozygotes (Fig. 2). La moyenne de la variable est :

$$M = +ap^2 + 2dpq - aq^2 = a(p - q) + 2dpq$$

Si l'on considère n locus on a :

$$M = \sum a(p - q) + 2\sum dpq$$

si les différents gènes ont uniquement un effet additif.

On peut noter que la moyenne d'un caractère quantitatif dépend des différents allèles présents dans la population et de leur fréquence génique.

La composante génétique (G) et la composante environnementale (E) peuvent être décomposées.

La composante génétique peut être décomposée en trois :

- l'effet additif (A) des gènes qui est l'effet moyen d'un allèle considéré isolement;
- l'effet de dominance (D);
- l'effet d'interaction (I) de gènes situés à des locus différents.

La composante environnementale peut être décomposée en deux :

- une composante E_f caractérisant le milieu familial;

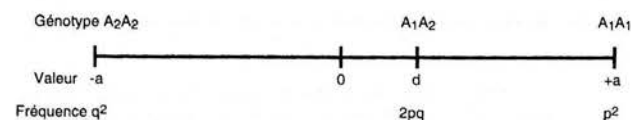


FIG. 2. - Modèle simple pour l'étude d'un locus diallélique dans un caractère quantitatif.

- une composante E_g caractérisant l'environnement général de la population qu'on étudie.

On peut donc écrire :

$$G = A + D + I$$

$$E = E_g + E_f$$

$$P = A + D + I + E_g + E_f$$

La variance du phénotype d'un caractère quantitatif est égale à la somme des variances des différentes composantes. On néglige habituellement les covariances.

$$V_P = V_G + V_E$$

$$V_P = V_A + V_D + V_I + V_E$$

L'interaction entre le génotype et l'environnement qui est mesurée par la covariance (GE) est sûrement importante dans certaines circonstances mais son estimation est difficile.

Deux coefficients permettent de mesurer l'importance relative des effets des gènes et du milieu :

- l'héritabilité au sens large, H ou coefficient de détermination génétique, est définie par le rapport $H = VG/VP$. Le rôle du milieu peut être estimé par $1 - H = VE/VG$. L'héritabilité au sens large est difficile à estimer directement en génétique humaine ;

- l'héritabilité au sens étroit h^2 (appelée le plus souvent héritabilité) est définie par le rapport $h^2 = VA/VP$. Ce coefficient est estimé à partir des corrélations entre apparentés (Tableau I). L'héritabilité h^2 est égale à 65 % pour la taille, à 45 % pour le taux immunoglobuline G.

Quelques remarques concernant ces coefficients sont nécessaires :

- ces deux coefficients dépendent des fréquences géniques et de la variabilité du milieu qui peuvent être très différentes d'une population à l'autre. L'héritabilité d'un

TABLEAU I. - Corrélations entre apparentés et mesure de l'héritabilité.

Parenté	Corrélation
Parent-enfant	$\frac{1}{2} \frac{VA}{VP} = \frac{1}{2} h^2$
Germeins	$\frac{\frac{1}{2} VA + \frac{1}{4} VD}{VP} > \frac{1}{2} h^2$
Demi-germeins	$\frac{1}{4} \frac{VA}{VP} = \frac{1}{4} h^2$
Oncle-neveu	$\frac{1}{4} \frac{VA}{VP} = \frac{1}{4} h^2$
Cousins germeins	$\frac{1}{8} \frac{VA}{VP} = \frac{1}{8} h^2$

Les coefficients associés au rapport VA/VP représentent la proportion de gènes identiques que deux apparentés partagent. Le coefficient $1/4$ associé à VD/VP est la probabilité que deux germeins aient en un locus donné reçu les mêmes gènes de leurs parents.

caractère est propre à une population et à un moment donné ;

– la différence de moyenne d'un caractère entre deux populations peut être d'origine environnementale même si l'héritabilité est élevée dans les deux cas ;

– le milieu familial commun est à l'origine d'une sur-estimation de l'héritabilité.

QUELQUES EXEMPLES

Le poids de naissance

Robson (1955) et Penrose (1961,) à partir des corrélations du poids de naissance entre germains, demi-germains et cousins germains ont pu estimer les différentes composantes de la variance (Tableau II). On peut noter l'importance de l'environnement maternel qui est partiellement génétique. L'héritabilité du poids de naissance est faible, elle est d'environ 15 %.

TABLEAU II. – Décomposition de la variance du poids de naissance du nouveau-né.

Cause de la variation	% du total
<i>Génotype du nouveau-né</i>	
Effet additif	15
Effet non additif	1
Sexe	2
Total	18
<i>Environnement fœtal</i>	
Génotype maternel	20
Environnement maternel général	18
Environnement maternel durant la grossesse	6
Âge de la mère	1
Parité	7
Inconnue	30
Total	82

Étude de la variance de la cholestérolémie

Sing & Boerwinckle (1987) ont fait une estimation approximative des composantes de la variance de la cholestérolémie. Ils ont particulièrement estimé le rôle de différents gènes intervenant dans le métabolisme du cholestérol. La variance génétique représente environ 50 % de la variance phénotypique. En pourcentage de la variance totale, l'importance du récepteur des LDL est de 1 %, celle de ApoA1 de 1 %, de l'ApoE 7 % de l'ApoA-IV 3 %, de l'ApoB (RFLP Xba1) de 14 %.

Le faible rôle du récepteur des LDL est dû au fait que la fréquence des allèles délétères est faible et ceci malgré leur grand effet phénotypique.

Étude de la tension artérielle

Cavalli-Sforza & Bodemer (1971) ont estimé les différentes composantes de la variance des tensions arté-

rielles systolique et diastolique. Ils ont utilisé les données recueillies par Miall & Oldham. Pour la tension artérielle systolique, la corrélation parent-enfant est égale à 0,237, celle entre germains à 0,333. En utilisant les équations du Tableau I, on a :

$$\frac{VA}{VP} = 2 \times 0,237 = 0,474$$

$$\frac{VD}{VP} = 4(0,333 - 0,237) = 0,384$$

$$\text{d'où l'on peut déduire que : } \frac{VE}{VP} = 0,142$$

Pour la tension artérielle diastolique ce dernier rapport est égal à 0,306, la corrélation entre parent-enfant étant de 0,183 et celle entre germains de 0,265. On peut noter que la variance environnementale ne représente que 14 % et 31 % de la variance des tensions artérielles systolique et diastolique.

L'HÉRÉDITÉ POLYGÉNIQUE À SEUIL

La plupart des maladies ont une tendance à être familiales, mais cependant leur répartition ne suit pas les classiques lois de Mendel. Ce fait concerne en particulier les maladies communes comme les diabètes, les maladies cardiovasculaires, la plupart des malformations congénitales, certains cancers, des affections neurologiques et les maladies psychiatriques.

Depuis environ 40 ans, les généticiens essayent d'expliquer cette répartition familiale en recherchant une composante génétique dans l'étiologie de ces maladies fréquentes.

On suppose que la susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes à petit effet (hérédité polygénique) et de facteurs d'environnement. Il en résulte, dans la population, une distribution gaussienne de la susceptibilité. Celle-ci est une variable quantitative

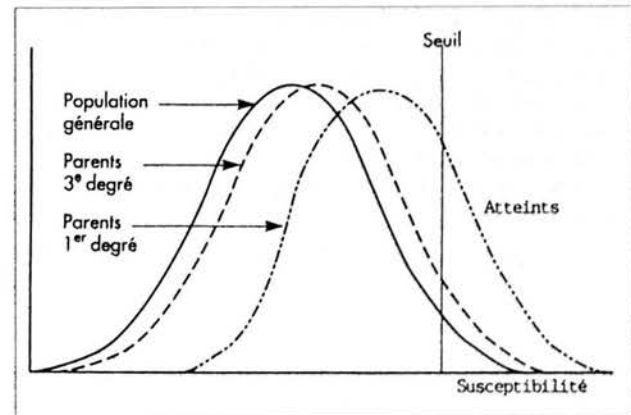


FIG. 3. – Modèle de l'hérédité polygénique à seuil. La susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes (hérédité polygénique) et de facteurs de milieu, dont l'effet individuel est petit. Il en résulte dans la population générale une distribution gaussienne (courbe en forme de cloche) de la susceptibilité. Le caractère apparaît dès que la susceptibilité dépasse un certain seuil.

mais non mesurable. Dès que pour un individu, elle dépasse un certain seuil, la maladie apparaît. Il s'agit donc d'une hérédité multifactorielle à seuil (Fig. 3).

Ce modèle peut expliquer que, parmi les sujets apparentés à l'individu atteint, on retrouve une proportion plus grande de sujets malades ; en effet, ces individus ont une susceptibilité moyenne supérieure à celle de la population générale, d'où un décalage vers la droite de la distribution de leur susceptibilité.

Falconer (1965) a montré que, si l'on connaît la prévalence de la maladie chez les germains des malades et dans la population générale, on peut estimer l'héritabilité de la maladie. Elle est par exemple de 0,79 pour la sténose du pylore et de 0,37 pour l'ulcère du duodénum.

CONCLUSION

Les différents modèles que nous avons décrits sont relativement simples. Ils expliquent en particulier la corrélation entre sujets apparentés pour un trait quantitatif et la répartition familiale de certaines maladies multifactorielles.

Les généticiens épidémiologistes ont cependant élaboré des modèles plus compliqués faisant intervenir un gène majeur, c'est-à-dire ayant un effet important sur la susceptibilité à la maladie. L'effet de ce gène est modulé par un système polygénique et des facteurs de milieu (Fig. 4). Ce modèle appelé mixte représente un mode héréditaire intermédiaire entre l'hérédité mendélienne et une hérédité polygénique.

L'identification, chez l'Homme, des QTLs impliqués dans les caractères quantitatifs et les maladies multifactorielles s'avère être très difficile. L'étude de gènes candidats est la seule voie raisonnable dans ce domaine dans la majorité des cas.

La prise en compte de l'interaction entre gènes ou épistasie sera de plus en plus nécessaire pour étudier le rôle des différents allèles.

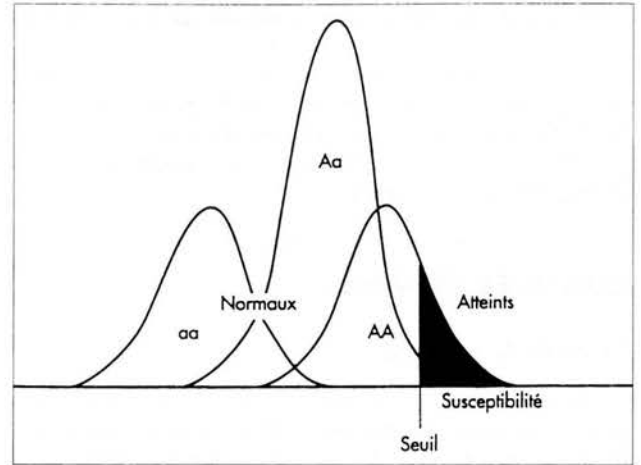


FIG. 4. – Modèle mixte dans une population. La susceptibilité est sous le contrôle d'un gène majeur dont l'action est modulée par un système polygénique.

BIBLIOGRAPHIE

- Cavalli-Sfoza L. L. & Bodmer W. F., The genetics of human populations. *Freeman and Company*, 1971, 965.
- Falconer D. S., The inheritance of ability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet. Lond.*, 1965, 29, 51-71.
- Falconer D. S. & Mackay T. F. C., Introduction to quantitative genetics, 4th edition, *Longman*, 1996, 464.
- Penrose L. S., Genetics of growth and development of fetus in recent advances in human genetics. Penrose L. S. (ed), *Churchill, London*, 1961, 56-75.
- Robson E. B., Birth weight in cousins. *Ann. Hum. Genet. Lond.*, 1955, 19, 262-268.
- Sing C. F. & Boerwinkle E. A., Genetic architecture of inter-individual variability in apolipoprotein, lipoprotein and lipid phenotypes in molecular approaches to human polygenic diseases. J. Wiley. *Ciba Foundation Symposium 130*, 1987, 99-127.