

ÉDITORIAL

Maladies complexes : des interactions gènes-environnement au problème de santé publique

A.J. SCHEEN (1), V. BOURS (2)

Notre société est en mutation rapide et la médecine n'échappe pas à la règle (1). Personne ne peut rester indifférent aux progrès, réellement impressionnants, concernant les connaissances scientifiques, fondamentales et cliniques. Sur le terrain, les modalités des pratiques médicales sont également en profonde reconversion, favorisant, par exemple, la médecine de groupe et en réseau de soins, de façon à prendre en compte la complexité croissante de la prise en charge des patients. La médecine proprement dite subit aussi une profonde mutation. D'une médecine essentiellement curative, on évolue de plus en plus vers une médecine préventive. Les pathologies aiguës sont progressivement supplantées par des pathologies chroniques, elles-mêmes généralement induites par le mode de vie inhérent à notre société moderne et le vieillissement de la population. Les maladies infectieuses qui, pendant longtemps, ont représenté une cause de morbi-mortalité importante, sont de mieux en mieux jugulées. Par contre, sont apparues une série de maladies chroniques, dites complexes, qui représentent, maintenant, une part importante de l'activité médicale et grèvent de plus en plus le budget des soins de santé (2, 3). Les Nations-Unies ont insisté, en 2010, sur l'importance des maladies non communicables et ont appelé à une réponse globale vis-à-vis de pathologies comme les maladies cardio-vasculaires, le diabète sucré, les cancers et les pathologies respiratoires, autant de maladies considérées comme objectifs prioritaires (4). Ces quatre types de maladies complexes, comme beaucoup d'autres d'ailleurs, résultent de l'interaction entre des facteurs génétiques de prédisposition et des facteurs environnementaux favorisants (5-7). Compte tenu de l'importance croissante de cette problématique des maladies dites complexes, le Comité de Gestion de la Revue Médicale de Liège a décidé d'y consacrer, en 2012,

un numéro, aussi complet que possible et axé vers le praticien.

Traditionnellement, chaque numéro thématique annuel de la revue comprend, d'abord, quelques articles généraux à visée pédagogique, sensés familiariser le lecteur avec des concepts qui ne sont pas nécessairement bien connus, puis une série d'articles, plus spécifiques, centrés sur des pathologies propres à chaque discipline médicale, en choisissant, si possible, des exemples fréquemment rencontrés en pratique courante. Ce numéro ne dérogera pas à la règle.

Le rôle de la génétique sera d'abord mis en exergue, en insistant sur les progrès réalisés récemment dans ce domaine. Des avancées substantielles ont, en effet, été enregistrées depuis le séquençage du génome humain qui a permis l'approche GWAS («Genome-Wide Association Study») (8, 9). Et nous ne sommes, sans aucun doute, qu'à l'aube d'une nouvelle ère dans laquelle la génétique devrait jouer un rôle croissant en médecine. Ce sera le cas non seulement dans l'approche diagnostique, en ce compris une quantification du risque de maladie, mais aussi dans l'orientation des choix thérapeutiques (avec l'avènement d'une nouvelle discipline, dénommée «pharmacogénomique») (10). Ensuite, l'influence potentiellement néfaste de quelques facteurs environnementaux sera abordée, en analysant, à titre exemplatif, le rôle délétère de divers polluants et toxiques générés par notre société industrielle (11). Certains de ces polluants sont reconnus, de longue date, comme responsables de maladies potentiellement graves (dont les cancers), mais d'autres, restés longtemps méconnus ou sous-estimés, émergent depuis quelques années (comme les perturbateurs endocriniens). Les maladies auto-immunitaires représentent l'archétype des maladies complexes dans lesquelles gènes et environnement interagissent pour aboutir à des perturbations phénotypiques et des pathologies susceptibles d'atteindre quasi tous les systèmes (12). Par ailleurs, le rôle de l'épigénétique dans la survenue des maladies complexes a été mis en exergue ces dernières années (13). Cette discipline analyse l'influence de l'environnement, en particulier durant les premiers moments de la

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Génétique, Directeur Unité de Recherche Génétique humaine, GIGA, CHU de Liège.

vie (en ce compris la vie fœtale), sur l'expression des gènes. Si la prédisposition génétique peut être considérée comme irréversible, les marques épigénétiques ne le sont pas nécessairement. Les modifications de notre environnement, dès la période de la gestation et tout au long de la vie, offrent donc de formidables opportunités, en médecine préventive, qu'il conviendra de ne pas manquer dans le futur (13, 14) (fig.1).

D'une façon générale, les analyses statistiques ont été d'un grand secours pour étudier les maladies complexes et leurs relations avec la génétique ou l'environnement. En effet, l'étude de l'association entre un marqueur génétique ou un facteur d'exposition issu de l'environnement, d'une part, et une pathologie, d'autre part, est l'une des étapes majeures de la recherche des facteurs étiologiques possibles des maladies complexes. Comme nombre d'articles de ce numéro feront appel à certaines de ces notions statistiques, dont plus particulièrement l'article consacré à la génétique (8), nous nous sommes permis de faire un bref rappel de quelques notions élémentaires dans cet éditorial. Pour identifier un marqueur génétique ou un facteur d'exposition, il faut, d'abord, mettre en évidence une liaison entre ce facteur de risque et la maladie avec un test statistique approprié qui en donne, par ailleurs, le degré de signification (le test du χ^2 par exemple, avec calcul de la probabilité donnée par la valeur p); ensuite, il faut mesurer la force de cette liaison, généralement par le calcul de ce que les auteurs anglo-saxons appellent l'odds ratio (OR, traduit littéralement par «rapport de cotes» en français) (15). L'odds (la cote) est le rapport entre le nombre de sujets présentant la maladie et le nombre de sujets ne présentant pas la maladie parmi les personnes exposées au risque génétique ou environnemental étudié. A titre comparatif, le même calcul est fait chez les personnes non exposées, ce qui permet de calculer alors l'OR en faisant le rapport des deux odds préalablement calculés dans la population «cas» et dans la population «témoin». Un OR de 1 correspond à une parfaite neutralité, une valeur inférieure à 1 plaide pour une diminution du risque tandis qu'une valeur supérieure à 1 est en faveur d'une augmentation du risque en relation avec le facteur considéré.

Comme la plupart des enquêtes ne sont pas réalisées sur l'ensemble d'une population à risque d'une maladie, mais sur des échantillons issus de cette population cible, l'OR est soumis aux fluctuations d'échantillonnage. Dès lors, plutôt que de se limiter à une estimation ponctuelle de l'OR, il est habituel de calculer un intervalle de confiance (généralement à 95%) qui donne

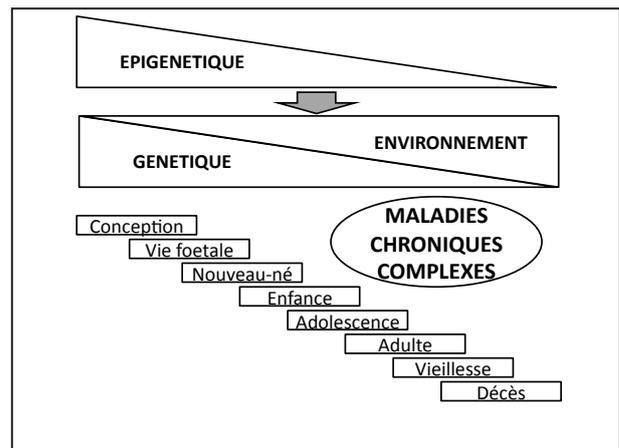


Figure 1. Contributions variables de la génétique et de l'environnement dans les maladies complexes survenant au cours des différentes phases de la vie et contribution de l'épigénétique, majeure dès la vie *in utero*.

une idée de la précision de l'estimation. Enfin, l'analyse peut être parasitée par un déséquilibre de répartition, entre les deux groupes étudiés, de certains facteurs dits confondants (âge, sexe, ...). Sur le plan statistique, il est possible de gommer cette influence en ajustant pour ces facteurs confondants. On parle alors de OR ajusté. Il est important de noter que l'OR permet de mesurer l'association entre un facteur de risque (dans le cas présent, génétique ou environnemental) et une maladie complexe, mais que cette mesure d'association ne permet pas de savoir s'il existe une véritable relation de cause à effet entre le marqueur génétique (ou le facteur d'exposition) et la maladie. Des études complémentaires devront alors établir cette relation causale.

De très nombreuses disciplines médicales sont confrontées aux maladies complexes et quelques-unes, parmi les plus importantes, sont abordées dans ce numéro. Beaucoup d'entre elles impliquent des troubles dysimmunitaires, des processus inflammatoires à bas bruit, des atteintes tissulaires dégénératives et/ou des mécanismes régulant la prolifération cellulaire (fig. 2). Les deux principales causes de mortalité dans notre population, à savoir, d'une part, l'athérosclérose et ses multiples complications, d'autre part, le cancer dans la plupart de ses formes, sont au centre même de cette problématique. Néanmoins, de nombreuses autres maladies complexes sont concernées, comme des maladies inflammatoires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie de Crohn et autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde,...) ou encore des maladies endocrino-métaboliques au sens large (obésité, diabète sucré, dysthyroïdie, hypertension artérielle, ...). Des maladies dont l'origine

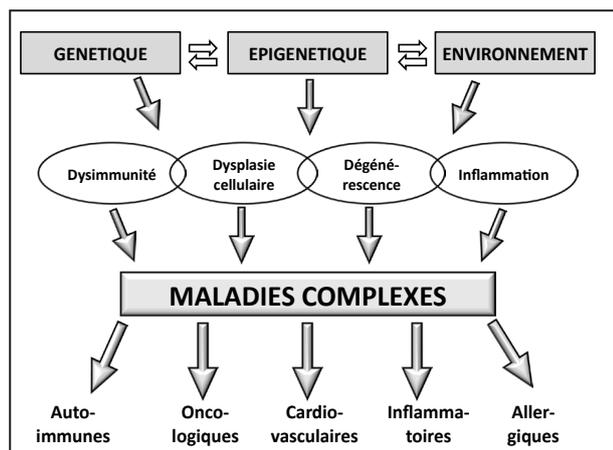


Figure 2. Interrelations entre la génétique, l'environnement et l'épigénétique dans la survenue de divers processus pathologiques aboutissant à des maladies complexes.

est souvent considérée comme mystérieuse, tels la sclérose en plaques, la migraine, l'endométriose ou encore le psoriasis, résultent également d'interactions complexes entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux, plus ou moins bien identifiés. Certaines pathologies psychiatriques sont aussi concernées, comme les troubles bipolaires. Enfin, ces interrelations complexes gènes-environnement conditionnent, d'une façon générale, notre parcours de vie et expliquent, sans doute, la grande hétérogénéité interindividuelle face au vieillissement, physiologique ou pathologique. L'ensemble de ces thématiques, certes diverses mais pouvant être regroupées sous le concept unificateur de maladies complexes, sera abordé dans les 172 pages des 25 articles composant ce numéro.

Nous espérons que ce numéro thématique aidera le médecin praticien, généraliste ou spécialiste, jeune ou moins jeune, à se familiariser avec les maladies chroniques dites complexes. S'il est sans doute vieux comme le monde, ce concept a pris une dimension nouvelle dans notre société industrielle moderne et, pourtant, il reste encore mal perçu dans ses interrelations, parfois difficiles à appréhender, entre génétique et environnement. Nous remercions tous les collègues qui ont collaboré avec enthousiasme à ce numéro et, ainsi, auront largement contribué à son succès. Bonne lecture !

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Editorial. La Revue Médicale de Liège dans une société et une médecine en mutation ... *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 1-3.

2. Hilgsmann M, Reginster J-Y.— Un monde médical et économique en pleine évolution : maladies complexes et intérêt de l'évaluation économique des technologies de santé. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 258-262.
3. Engelgau M, Rosenhouse S, El-Saharty S, Mahal A.— The economic effect of noncommunicable diseases on households and nations: a review of existing evidence. *J Health Commun*, 2011, **16** (Suppl 2), 75-81.
4. Beaglehole R, Bonita R, Alleyne G, et al. — UN high-level meeting on non-communicable diseases : addressing four questions. *Lancet*, 2011, **378**, 449-455.
5. Cooper RS.— Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease. *Ann Intern Med*, 2003, **139**, 437-440.
6. Ramos RG, Olden K.— Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *Int J Environ Res Public Health*, 2008, **5**, 4-11.
7. Renz H, Autenrieth IB, Brandtæg P, et al. — Gene-environment interaction in chronic disease : a European Science Foundation Forward Look. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, **128** (6 Suppl), S27-49.
8. Libioule C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 220-225.
9. Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS.— The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet*, 2010, **55**, 195-206.
10. Ma Q, Lu AY.— Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*, 2011, **63**, 437-459.
11. Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 226-233.
12. Moutschen M.— Génétique, environnement et déterminisme des maladies auto-immunes. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 263-272.
13. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 250-257.
14. Relton CL, Davey Smith G.— Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment. *PLoS Med*, 2010, **7**, e1000356.
15. Elston R, Olson J, Palmer L., editors.— *Biostatistical genetics and genetic epidemiology*. Wiley and sons, 2002.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be