

LES MALADIES COMPLEXES : l'importance de la génétique

C. LIBIOULLE (1), V. BOURS (2)

RESUME : Les maladies complexes présentent généralement une composante héréditaire liée à plusieurs gènes, dits gènes de susceptibilité ou de prédisposition. C'est l'effet additif de facteurs génétiques et environnementaux qui déterminera, *in fine*, la survenue de l'affection. La composante héréditaire a été mise en évidence par l'étude de familles, mais, surtout, par des études menées, d'une part, sur les sujets adoptés et, d'autre part, sur les jumeaux. Au cours de ces dernières années, la réalisation d'études d'association menées sur le génome entier (GWAS) a permis d'identifier un grand nombre de gènes de susceptibilité pour la plupart des maladies complexes. Néanmoins, seule une partie mineure de la composante génétique a pu être identifiée, celle associée aux variants communs, laissant l'intervention de variants géniques rares, ou des facteurs épigénétiques, sous-explorée. Le but ultime de ces études génétiques est de permettre la définition d'un risque individuel, menant à la mise en place de mesures spécifiques de médecine préventive (modèle «prédire et prévenir»), mais ce but reste encore lointain pour la majorité de ces maladies complexes.

MOTS-CLÉS : *Maladies complexes - Héritabilité manquante - Génétique*

INTRODUCTION

Si, depuis les années 80, l'utilisation des outils de biologie moléculaire en génétique humaine a permis d'identifier les gènes impliqués dans l'étiologie de plusieurs maladies héréditaires, l'entreprise a surtout été couronnée de succès pour les maladies à déterminisme génétique mendélien (mucoviscidose, dystrophie musculaire de Duchenne, achondroplasie, chorée de Huntington...). Il reste encore, à l'heure actuelle, beaucoup de maladies présentant une composante héréditaire dont les anomalies génétiques causales n'ont pas été identifiées. C'est particulièrement le cas pour des maladies communes comme le diabète, l'obésité, les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique), les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde), les maladies ostéoarticulaires (spondylarthrites, polyarthrite rhumatoïde,...), les maladies psychiatriques (schizophrénie, autisme,...), certaines maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson), etc. Toutes

COMPLEX DISEASES : THE IMPORTANCE OF GENETICS

SUMMARY : Complex diseases usually harbour hereditary factors linked with multiple susceptibility genes. The additive effects of genetic and environmental factors are responsible for the pathology. The impact of heredity has been demonstrated through family studies, but also, and mostly, through the study of adopted people and twins. Recently, genome wide association studies (GWAS) allowed the identification of many susceptibility genes for most complex diseases. However, a large part of the heritability is still missing, probably because of insufficient exploration of rare genetic variants and/or epigenetic factors. The ultimate goal of these genetic studies is the definition of an individual risk leading to specific preventive measures (model "predict and prevent"), but this purpose remains very remote for the majority of complex diseases.

KEYWORDS : *Complex Disease - Missing heritability - Genetics*

ces pathologies appartiennent à la catégorie des maladies à déterminisme génétique complexe ou multifactoriel.

La distinction entre les maladies à hérédité mendélienne et les maladies à hérédité complexe repose sur des différences conceptuelles bien établies, mais parfois, la frontière entre ces deux catégories de pathologies est ténue, tant l'expression des caractères phénotypiques et leur corrélation avec le génotype n'obéissent pas à des règles simples.

LES MALADIES MENDÉLIENNES OU MONOFACTOrielLES

Elles sont dues à des anomalies génétiques qui ne concernent qu'un seul gène (maladies monogéniques). Leur composante génétique est, par conséquent, prépondérante, car elle suffit à expliquer la maladie. Par exemple, une modification d'une seule base dans la séquence codante du gène *FGFR3* suffit à engendrer une achondroplasie (fig 1). Toutefois pour certaines de ces maladies monogéniques, la présence d'une mutation morbide dans un gène n'est pas inéluctablement synonyme de pathologie. En effet, des gènes modificateurs peuvent empêcher l'expression phénotypique de la pathologie en interagissant avec l'allèle morbide impliqué. On parle alors d'une pénétrance incomplète (pénétrance complète : 100 % des porteurs sont atteints).

(1) Assistant Hospitalier Scientifique, (2) Chef de Service, Centre de Génétique, CHU de Liège.

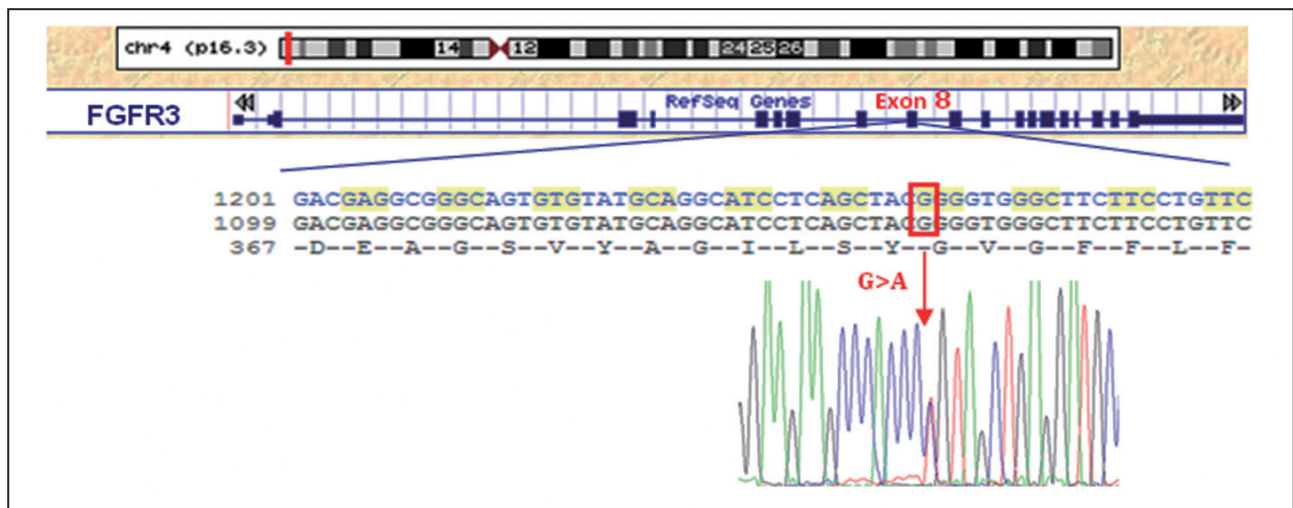


Figure 1. Mutation dans l'exon 8 du gène *FGFR3* responsable de l'achondroplasie. 98% des patients atteints d'achondroplasie présentent une substitution de la base G par la base A à l'état hétérozygote au niveau du 1138^{ème} nucléotide de la séquence codante (c.1138G>A ; NM_000142.4). Ce nucléotide est le premier du codon définissant le 380^{ème} acide aminé de la protéine. Cette substitution nucléotidique a pour effet de remplacer la glycine par une arginine au niveau de la protéine.

Les maladies mendéliennes se transmettent selon des modes de transmission bien précis : autosomique dominant, autosomique récessif, dominant lié à l'X et récessif lié à l'X (cfr <http://orpha.net/orphaschool/elearn1.htm> pour une explication détaillée de chacun de ces modes de transmission). Les maladies mendéliennes sont répertoriées dans la base de donnée OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man - <http://omim.org/>) et leur nombre actuel est > 5000. Beaucoup de ces pathologies ont leur gène causal identifié (> 3000). Leur prévalence dans la population générale est, en règle générale, relativement faible (< 5%), alors que les maladies complexes font partie de la cohorte de pathologies qui sont fréquentes dans la population générale.

LES MALADIES COMPLEXES

Tout comme les maladies monogéniques, les maladies complexes ont un déterminisme génétique, car elles ont une nette tendance à être familiales, sans toutefois présenter un mode de transmission clairement identifiable. Certaines maladies complexes peuvent montrer, dans une minorité de familles, un profil de transmission mendélien en apparence monogénique, mais, dans la grande majorité des familles, la répartition des sujets atteints ne suit aucun mode de transmission mendélien classique.

L'hérédité de ce type de pathologie est liée à plusieurs gènes (déterminisme polygénique ou oligogénique selon qu'un grand nombre ou seulement quelques gènes sont impliqués); chacun

d'entre eux n'est ni indispensable, ni suffisant, pour causer à lui seul la maladie. On parle donc plutôt de gènes de susceptibilité. La susceptibilité à ces maladies résulte de l'action combinée (effets additifs, effets multiplicatifs) d'un grand nombre de gènes. La variabilité génétique inter-individuelle peut soit augmenter, soit diminuer le seuil pathologique de susceptibilité de ces maladies. Ce seuil peut être différent en fonction du sexe des individus.

L'identification des gènes de prédisposition impliqués dans ces affections est un véritable défi pour le généticien en raison du grand nombre de gènes pouvant être impliqués, mais aussi par l'existence d'interactions complexes entre gènes (épistasie) et par l'influence de facteurs environnementaux (déclétères ou protecteurs). L'étiologie de ces pathologies est donc multifactorielle et la maladie ne se développerait que lorsque les interactions gènes-environnement dépassent le seuil pathologique de susceptibilité à la maladie.

COMMENT CONFIRMER LE CARACTÈRE «HÉRÉDITAIRE» D'UNE PATHOLOGIE COMPLEXE ?

Démontrer qu'une pathologie a une composante génétique repose sur les arguments épidémiologiques suivants :

ETUDES D'AGRÉGATION FAMILIALE

Pour affirmer l'existence d'une prédisposition familiale à la pathologie, il faut prouver qu'elle se transmet préférentiellement dans des familles.

TABLEAU I. EXEMPLES DE RISQUES RELATIFS λ_s DE QUELQUES MALADIES COMPLEXES (1)

° Schizophrénie	12
° Autisme	150
° Troubles bipolaires	7
° Diabète de type 1	35
° Maladie de Crohn	25
° Sclérose multiple	24

Le degré d'agrégation familiale de la maladie est mesuré par le risque relatif «familial» λ_r :

λ_r = rapport entre la prévalence de la pathologie chez les apparentés de malades et la prévalence observée dans la population générale. Des valeurs séparées peuvent être calculées pour chaque degré de parenté (r). λ_s (s pour siblings), par exemple, est le risque relatif estimé pour des frères et sœurs. Lorsque $\lambda_s = 1$, il n'existe aucune agrégation familiale.

Pour la majorité des maladies mendéliennes, λ_s varie entre 100 à 500 comme pour la mucoviscidose. Le tableau I donne quelques exemples de risque relatif λ_s pour des maladies complexes (1).

Une valeur élevée de λ_s est le signe d'une composante génétique importante, mais elle pourrait aussi être le reflet de facteurs environnementaux communs aux membres de la famille. Afin de confirmer si la tendance à la prédisposition familiale est due à l'existence de facteurs génétiques, une des méthodes les plus utilisées est l'étude des jumeaux.

ETUDE DES JUMEAUX

Elle consiste à comparer le taux de concordance d'une maladie entre des paires de jumeaux monozygotes (qui partagent 100 % de leur génome) et des paires de jumeaux dizygotes (qui partagent 50% de leur génome), en supposant que ces jumeaux sont soumis aux mêmes facteurs environnementaux. Pour indiquer un rôle probable de facteurs génétiques, le degré de concordance entre vrais jumeaux doit être supérieur à celui observé chez des faux jumeaux. Les études de jumeaux dans la schizophrénie sont parmi celles dont les résultats sont les plus constants avec un taux de concordance presque systématiquement supérieur chez les jumeaux monozygotes (41 à 65 %) par rapport aux dizygotes (0 à 28 %) (2).

ETUDES D'ENFANTS ADOPTÉS

L'adoption entraîne la séparation des enfants de leurs parents biologiques et leur intégration

dans un environnement familial différent. Elle dissocie ainsi la composante génétique de la composante environnementale post-natale.

L'exemple de la schizophrénie est particulièrement parlant. Cette pathologie a été étudiée dans une très grande cohorte d'adoptés (n=14.427) : des cas de schizophrénie clinique étaient observés plus fréquemment chez les apparentés biologiques d'adoptés présentant une schizophrénie (5,6 %) que chez les apparentés biologiques de sujets contrôles (0,9 %). Cette étude a également souligné la fréquence plus élevée de cas de schizophrénie latente chez les apparentés biologiques des sujets adoptés schizophrènes (10,8% *versus* 1,7 % chez les contrôles) (3).

L'IDENTIFICATION DES GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ : UNE GAGEURE SEMÉE D'EMBÛCHES

Une fois le caractère héréditaire de la pathologie établi, la recherche de gènes de susceptibilité est, sans nul doute, l'étape la plus critique.

Les premiers pas dans l'identification de gènes de susceptibilité ont été, principalement, le fruit d'études réalisées par l'approche «gène candidat» ou par l'approche «étude de liaison». Dans les années 80-90, ce sont les études de liaisons utilisant d'abord quelques centaines, puis quelques milliers de marqueurs polymorphes (microsatellites) répartis sur l'ensemble du génome qui ont occupé le devant de la scène des études génétiques à propos des maladies complexes. Ces microsatellites sont génotypés dans des familles contenant plus d'un membre affecté afin d'identifier des régions chromosomiques qui sont partagées plus souvent que ne le prédit le hasard par deux personnes atteintes de la même fratrie et, donc, plus susceptibles de contenir les déterminants génétiques de la pathologie.

Même si ce type d'approche a surtout permis d'identifier un grand nombre de gènes impliqués dans les maladies mendéliennes, cette stratégie a, par exemple, été utilisée avec succès dans la découverte du premier gène de susceptibilité à la maladie de Crohn en 2001 par Hugot et al. (4). Il s'agit du gène qui code pour la protéine NOD2 /CARD15, une protéine cytosolique jouant un rôle clé dans la défense contre les pathogènes. Mais, dans la grande majorité des maladies complexes, cette approche n'était pas suffisamment puissante pour capturer la variabilité génétique propre à ces maladies.

Après une stagnation de près de deux décennies, l'identification des gènes de prédisposition aux maladies complexes a connu une évolution sans précédent au cours des dernières années.

Ces progrès ont été le fruit d'avancées majeures dans le développement d'outils technologiques et méthodologiques performants, capables de sonder la variabilité du génome humain avec une résolution hautement supérieure à celle des analyses de liaison. Pourtant, contrairement aux maladies mendéliennes qui ont été et restent en grande partie couronnées de succès dans l'identification de leur composante génétique, les avancées réalisées dans la prédisposition aux maladies complexes n'ont permis d'expliquer qu'une faible part de leur héritabilité (5).

Une des approches les plus utilisées ces dernières années est l'approche par étude d'association génome entier ou GWAs («Genome Wide Association Studies»). Ces études requièrent le génotypage de centaines de milliers de marqueurs de type SNP («Single Nucleotide Polymorphisms»), dans des cohortes de très grande taille (plusieurs centaines ou milliers de «patients» et de «contrôles sains»). On peut, à l'heure actuelle, aisément génotyper 1 million de SNPs répartis sur l'ensemble du génome chez des milliers de patients. L'analyse de ces données comporte un très grand nombre de tests statistiques pour chaque SNP qui peuvent générer des résultats faussement positifs. Pour éviter cet écueil, les loci associés significativement avec la maladie sont testés dans des cohortes indépendantes de taille supérieure. Cette étape de réplication des résultats dans une cohorte indépendante est nécessaire afin d'identifier des associations faussement positives. Ces études nécessitent des efforts de collaboration importants entre centres de recherche afin de disposer de cohortes de réplication de très grande taille.

Les études d'association génome entier ont ainsi permis l'identification de variants associés avec des centaines de caractères et de maladies complexes (répertoriés sur le site web du Catalog of genome-wide association studies - <http://www.genome.gov/gwastudies>).

Les loci ou les gènes répliqués dans la majorité des études n'ont pourtant pas permis d'identifier les origines génétiques causales liées aux pathologies investiguées. Une des explications tient au fait que l'hypothèse, qui a le plus longtemps prévalu et qui a servi de fil conducteur aux développements de ces GWAs, considère que le risque génétique des maladies complexes doit être expliqué par des allèles de prédisposition présents avec une fréquence relativement élevée dans la population générale («Common Disease/Common Variant Hypothesis» ou CD/CV) (6).

Selon les protagonistes de cette hypothèse, les variants de susceptibilité aux maladies complexes devraient avoir une pénétrance faible à moyenne, sans avoir été soumis, de façon importante, aux pressions de sélection négative pour expliquer leur fréquence relativement élevée dans la population générale; au contraire, les maladies mendéliennes traduisent des mutations causales ayant une pénétrance élevée, en plus d'être soumises à une forte pression de sélection négative, laquelle maintient leur fréquence à un niveau très bas dans la population générale.

Les puces commercialisées pour le génotypage de ces variants génétiques communs ont été conçues avec une sélection de SNPs (marqueurs bialléliques) dont la fréquence de l'allèle mineur est relativement fréquente dans la population générale (>1%). Les génotypes de SNPs adjacents sont souvent hautement corrélés et, parfois, sur des distances relativement importantes c'est-à-dire que, connaissant le génotype d'un SNP, on peut statistiquement prédire le génotype des SNPs avoisinants. Cela a été rendu possible grâce aux données du projet Hapmap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). Par conséquent, les SNPs des puces de génotypage dédiés aux études d'association génome entier ont été sélectionnés de façon à ce qu'ils n'apportent pas d'informations redondantes. Cette sélection a permis de limiter les coûts des puces et a permis de capturer indirectement près de 80% de la variabilité commune des génomes (7). Un des désavantages est que, les variants rares n'étant pas ou très peu représentés, des associations potentielles liées à ces variants ne sont donc pas du tout prises en compte. Ces puces ne capturent ainsi qu'une partie de la variabilité génétique propre à chaque individu.

Les associations significatives mises en évidence dans les GWAs, et répliquées dans des études indépendantes, ont toutefois permis de montrer que des variants communs peuvent être pris en compte comme facteurs de susceptibilité aux pathologies complexes étudiées.

Par contre, l'augmentation de risque de susceptibilité conférée par ces variants communs est, en général, très faible (les odds ratios sont généralement compris entre 1,2 et 1,5) (8). En conséquence de ces effets plus que modestes, ces découvertes n'expliquent qu'une faible part de l'héritabilité de ces caractères complexes. Par exemple, une étude d'association génome entier récente, réalisée à large échelle sur une cohorte importante de patients atteints de diabète de type 2 (8.130 patients et 38.987 contrôles), a permis d'identifier et de confirmer 12 nouveaux loci de susceptibilité. Cette étude a permis de porter

le nombre de loci de susceptibilité au diabète de type 2 à 38, mais ceux-ci n'expliquent que ~ 10% de l'héritabilité de cette pathologie (9).

Même si les contributions de tels résultats ne sont pas celles qui avait été escomptées par la communauté scientifique, ces découvertes représentent, néanmoins, des opportunités nouvelles et non négligeables en termes d'exploration de la biologie des mécanismes de prédisposition.

COMMENT EXPLIQUER L'HÉRITABILITÉ MANQUANTE ?

Plusieurs explications sont possibles, mais la piste exclusive des variants communs devient de plus en plus difficile à suivre. En effet, il serait possible que des variants communs additionnels, de pénétrance très faible, expliquent la part de l'héritabilité restante (modèle infinitésimal) (10). Leurs effets seraient trop modiques pour qu'ils soient statistiquement détectables par étude d'association, à moins d'augmenter les tailles des cohortes de façon considérable (plusieurs centaines de milliers d'individus). Il faudrait, pour certaines pathologies, des tailles d'échantillons supérieures aux tailles des populations pour les détecter.

Une des pistes alternatives les plus populaires est celle de l'implication de variants rares (Common Disease/Rare Variants Hypothesis ou CDRV) pour expliquer cette héritabilité manquante. L'hypothèse CDRV a été énoncée, dès 2002, en opposition à celle du Common Disease/Common Variant (11). Elle puise ses arguments dans la théorie de l'évolution et dans les effets des forces de sélection qui influencent la fréquence des mutations délétères dans la population humaine au cours de son expansion. Des variants délétères sont rares, soit parce qu'ils sont apparus récemment (depuis quelques générations), soit parce qu'ils sont ancestraux et maintenus à une fréquence faible dans la population en raison de la pression de sélection négative (les variations qui sont le moins favorables à la survie de l'individu qui les porte sont éliminées par le jeu de la sélection naturelle). Les variants communs ont tendance à être plus anciens étant donné leur fréquence relativement élevée dans la population générale. Il est donc peu probable qu'ils aient été sujets à une pression de sélection négative. Or, l'existence de variants favorisant les maladies reflète un équilibre entre la «mutation» qui crée de nouveaux variants de susceptibilité et la «sélection» qui les empêche de progresser vers une fréquence plus élevée dans la population. Par conséquent, les

variants de susceptibilité aux maladies complexes ne devraient donc pas être communs.

Si cette hypothèse est vraie, les puces de génotypage utilisées dans le cadre des études d'association génome entier ne permettent pas d'interroger la variabilité due aux variants rares.

La technologie la plus appropriée pour étudier l'implication de ces variants à grande échelle est le séquençage complet de génomes de patients et de contrôles sains, grâce aux technologies de séquençage de nouvelles générations. Malheureusement, le coût de ces technologies, les quantités de données générées et leurs traitements bioinformatiques rendent difficile l'accessibilité à ces technologies. Jusqu'à présent, seules quelques stratégies ciblées de reséquençage dans des régions contenant des gènes de susceptibilité ressortis des études GWAs ont été réalisées afin de rechercher des variants rares, mais à nouveau, malgré l'identification de tels variants, leur contribution à la variance génétique totale est très limitée (1-2 %) (12).

PERSPECTIVES MÉDICALES

Les sommes importantes dépensées ces dernières années pour identifier les variants géniques impliqués dans la prédisposition aux maladies complexes ont été justifiées par l'espoir de retombées médicales essentielles. Il faut reconnaître qu'à ce jour, cet espoir n'a été que très partiellement rencontré.

L'identification de ces gènes liés aux pathologies complexes ouvre néanmoins différentes portes. D'une part, ces nouvelles connaissances identifient des mécanismes moléculaires dont le rôle dans l'étiologie de ces maladies n'était pas établi, autorisant, dès lors, l'exploration de nouveaux développements thérapeutiques. D'autre part, ces études génétiques mettent clairement en évidence la grande hétérogénéité de la majorité des entités nosologiques explorées. À terme, la définition de sous-groupes, génétiquement et donc physiopathologiquement plus homogènes, devrait permettre une prise en charge thérapeutique différenciée et mieux ciblée, ainsi que la définition de facteurs pronostiques et prédictifs plus précis.

Surtout, la définition d'un risque individuel pour les grandes pathologies complexes devait permettre la mise en place de mesures préventives adaptées à ce risque. Ces études génétiques conduisaient certains à rêver d'une révolution médicale, autorisant la médecine du 21^{ème} siècle à abandonner progressivement le paradigme

«diagnostiquer et guérir» pour évoluer vers une approche «prédire et prévenir». Cette évolution semble aujourd'hui bien plus lointaine qu'espérée en raison, notamment, de la part importante d'héritabilité manquante. Néanmoins, pour une minorité de maladies, l'identification combinée de dizaines de facteurs prédictifs devrait permettre, sous peu, la définition d'un risque génétique individuel, que nous devons encore apprendre à gérer sur le plan médical, mais aussi social et psychologique.

CONCLUSION

De plus en plus, il apparaît que les approches purement génétiques ne suffiront pas, à elles seules, à expliquer les mécanismes génétiques impliqués dans l'étiologie des maladies complexes. À côté des effets des variants rares et communs, une contribution d'effets génétiques «secondaires» (ne faisant pas appel à des variations de la séquence nucléotidique de l'ADN) doivent être recherchés comme les effets dus aux interactions intergéniques (épistasie), mais également des effets épigénétiques dus à des modifications de l'état fonctionnel de la chromatine (méthylation de l'ADN, modifications post-transcriptionnelles des histones...) (13). Il ne fait pas de doute que les progrès réalisés dans le séquençage d'exomes, d'épigénomes ou de génomes complets apporteront leur lot de réponses et ouvriront de nouvelles voies d'exploration fonctionnelle permettant de mieux comprendre les mécanismes pathologiques de ces maladies.

Ces avancées technologiques, même si elles sont porteuses d'espoir en termes de prévention et de traitement des maladies complexes, nous interpellent également sur les conséquences socio-psychologiques qu'elles pourraient engendrer chez les individus ayant recours à des tests prédictifs hors d'un cadre médical adapté.

En effet, avec le développement de tels tests en «accès libre» sur Internet, il devient possible de «prédire» le risque de développer une maladie complexe chez une personne saine sans qu'existent des réponses en termes de prévention et de traitement efficaces. La portée du test génétique pose question sur le bénéfice qu'il peut apporter à une personne saine à qui on n'apporte qu'une prédiction de développer une maladie qui risque de l'enfermer dans une destinée transformée en menace. La médecine prédictive doit se soumettre à une réflexion éthique afin de ne pas s'écarter de la finalité première de la médecine qui repose sur le soulagement et la bienfaisance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF.— Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Septième édition, Elsevier, Philadelphia, 2007, 153.
2. Thibaut F.— Données génétiques de la schizophrénie. *Psychiatrie*, 2007, **37**, 285-A-16.
3. Ingraham LJ, Kety SS.— Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genetics*, 2000, **97**, 18-22.
4. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al.— Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, **411**, 599-603.
5. Manolio TA.— Genome wide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 166-176.
6. Reich DE, Lander ES.— On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet*, 2001, **17**, 502-510.
7. Anderson CA, Pettersson FH, Barrett JC, et al.— Evaluating the effects of imputation on the power, coverage, and cost efficiency of genome-wide SNP platforms. *Am J Hum Genet*, 2008, **83**, 112-119.
8. Anderson CA, Soranzo N, Zeggini E, Barrett JC.— Synthetic associations are unlikely to account for many common disease genome-wide association signals. *Plos Biology*, 2010, **9**, e1000580.
9. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al.— Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*, 2010, **42**, 579-589.
10. Gibson G.— Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet*, 2012, **13**, 135-145.
11. Pritchard JK, Cox NJ.— The allelic architecture of human disease genes : common disease-common variant or not? *Hum Mol Genet*, 2002, **11**, 2417-2423.
12. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al.— Finding the missing heritability of complex disease. *Nature*, 2009, **461**, 747-753.
13. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Bours, Centre de Génétique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : vbours@ulg.ac.be