

UE11 - Parcours physiologie et pharmacologie des transmissions - Cours n°9 20/03/2019 alexandre.alcais@inserm.fr	RT : Maylis LUBENEC RL : Camille LELEU
---	---

Génétique épidémiologique Etude de la variabilité inter-individuelle

Plan:

- I. Variabilité inter-individuelle

- II. Comment formuler scientifiquement la question?

Mot du RT: Cette année, le prof n'a pas passer de powerpoint en cours contrairement aux années précédentes.

Objectifs du cours:

- Positionner la discipline par rapport à ce qu'elle peut nous apporter en insistant sur ce qu'il n'y a pas dans les livres
- Savoir quand on fait de la génétique d'un caractère, comment on explique la variabilité

I. VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE

Exemple des maladies infectieuses: nous sommes exposés aux microbes, parmi les exposés certains vont développer une maladie, d'autres non, parmi les malades certains vont réagir aux traitements, d'autres moins ou avec des effets indésirables. Cela montre une variabilité inter-individuelle et donc il y a quelque chose à expliquer. Alors que si 2h après l'exposition, tout le monde est mort, il n'y a rien à expliquer.

Plus la variabilité inter-individuelle est importante plus on a de choses à expliquer.

Découverte étiologique majeure: les microbes peuvent être des causes de maladies chez l'Homme.

Il existe une variabilité entre les individus: exposés de façon intense et durable à un agent environnemental, certains réagissent très bien et d'autres moins.

La nature fait les expériences pour nous, à chaque fois qu'on a une méiose, il y a apparition de mutations de novo. La vie est une expérience de la nature.

Cette variabilité est explicable par:

- La forme galénique
- Des facteurs non spécifiquement génétiques de l'hôte (âge, grossesse, insuffisance hépatique, insuffisance rénale etc.)
- Une partie de cette variabilité n'est pas explicable
- Des facteurs génétiques de l'hôte
- Des facteurs environnementaux

Quand on administre un médicament ou qu'on expose un patient à un microbe, il y a une variabilité en terme d'infection, en terme de constantes PK/PD : nous avons une variabilité et donc nous pouvons essayer de l'expliquer

La recherche commence quand il y a une variabilité et donc quelque chose à expliquer.

Est ce qu'il y a des facteurs génétique de l'hôte?

- Sexe
- ATCD familiaux: élément prédictif très fort, capture tout le génome de l'individu

Si il y a de la variabilité:

En amont, il faut **épurer le phénotype** pour avoir un sujet ciblé.

Exemple: on prend des gens qui ont eu une maladie infectieuse dans leur vie, c'est une question qui est un peu moins pointue, un peu moins périmétrée que : on va s'intéresser à la composante éventuelle génétique de la tuberculose sévère, disséminée de l'enfant de moins de 10 ans.

Il faut passer beaucoup de temps en amont à identifier les facteurs, rapportés dans la littérature et nos propres convictions, qui peuvent expliquer cette variabilité. C'est une étape longue et fastidieuse mais fondamentale.

Exemple: Dans le pavillon 2, la taille moyenne des élèves est de 1,67m et de 1,83m dans le pavillon 4. Pourquoi? Cela dépend du type de cours donné (cours de médecine ou cours sur les tactiques au basket en infériorité numérique: sélection par rapport à la taille), du ratio homme/femme etc.

Nous sommes des êtres vivants construits autour du carbone, tout ce qui est informatique est constitué de silicium. Et le silicium est au service du carbone et il faut utiliser cette réserve de silicium, comme par exemple les bases de données. Après avoir entreposé des données, il faut les interroger, leur poser des questions. **Le carbone (l'Homme) doit poser des questions au silicium (big data).**

On est le produit d'une sélection naturelle (il fallait être méfiant, agressif pour survivre), nos émotions ont été sélectionnées (nous avons plus d'émotions négatives).

Nous n'avons donc plus aucune excuse pour ne pas faire la liste de tous les facteurs qui peuvent expliquer ou qui ont été rapportés comme impactant, par exemple, la biodisponibilité de la prise per os du paracétamol. Maintenant, avec internet, on a accès à tout ce qui a été publié sur pubmed mais il faut aussi avoir un regard grand public, il faut aller chercher les gens qui ont fait des études qu'ils publient sur un blog, faire la liste de tout ce qui n'a jamais été envisagé et qui pourrait expliquer une partie de la variabilité qu'on recherche à expliquer.

On va avoir une liste démesurément longue mais **trier les données** est assez facile parce que beaucoup de données sont corrélées, il y a une redondance des facteurs trouvés (il ne faut pas uniquement chercher dans les revues scientifiques mais aussi dans les livres qui ont eu une fonction pédagogique)

Face à tous les facteurs pouvant expliquer la variabilité, il faut **prendre des décisions** pour donner plus ou moins d'importance à tel ou tel facteurs (part de subjectivité).

Il faut trouver des mots clés sur des sites (google, darknet: seul espace où des personnes osent s'exprimer, informations sur des pays qui sont fermés), trouver des informations sûres, se rendre compte de l'intérêt de l'histoire de la médecine, des sciences, s'intéresser à la personne qui, en premier, a parlé de tel ou tel médicament, trouver le premier document en parlant, cela peut avoir un intérêt supérieur par rapport aux revues scientifiques d'aujourd'hui parce que ce ne pouvait pas être formaté.

II. COMMENT FORMULER SCIENTIFIQUEMENT LA QUESTION ?

On veut expliquer la réalité et on pense que ce pourrait être la génomique de l'hôte la réponse à notre question.

Il y a deux questions:

- *Quels sont les outils? Au prochain cours, on va prendre un phénotype et se poser la question "qu'est ce on peut faire sans/avec ADN pour avoir des informations sur la génétique?"*
- **Comment formuler scientifiquement la question?** Quoi est dit? Quoi est compris? Quoi est implicite? Quoi est secret?

—> Génomique de l'hôte comme facteur de variabilité?

1. **Idée** : Quoi est dit? Quoi est compris

Génomique de l'hôte comme facteur de variabilité? C'est une idée en soit, parce que tout le monde n'y pense pas.

La génétique est conditionnelle, c'est une génétique de réponse à quelque chose.

Face à une nouveauté les réactions évoluent :

- Première phase: "c'est n'importe quoi!" : c'est bon signe, cela veut dire que notre idée est assez originale
- Quand les données arrivent: "peut-être que c'est vrai mais dans des cas vraiment extrême"
- Troisième phase: "Ah mais depuis le début j'ai toujours dit que c'était comme ça" : il faut accepter que c'est une preuve de reconnaissance qu'on a démontré ce qu'on voulait démontrer

Ensuite, on confronte les idées avec les données:

Avec le big data, les données sont déjà disponibles mais personne ne les interroge, personne n'a d'idées, dans la recherche ce qui manque c'est les idées, chacun a des idées différentes, il faut quand même qu'elles soient pertinentes, la recherche c'est avoir les yeux ouverts et avoir confiance dans son idée.

- **H0** : pas de génétique dans la biodisponibilité du paracétamol chez l'homme
- **H1** : Il y a de la génétique de l'hôte dans la biodisponibilité du paracétamol chez l'homme

Idée : H0 n'est pas vraie

2. **Décision** : Quoi est implicite? Quoi est secret?

On ne peut pas tout tester en même temps, il faut décider de la façon de procéder.

Relation phénotype/génétique: 4 situations (que 2 utilisées actuellement)

- Common disease - common variant: si une pathologie est fréquente alors le variant est commun, la maladie est commune donc variant causal doit être commun
- Rare disease - rare variant (génétique mendélienne)
- Rare disease - common variant : si on recherche des modifieurs = modificateurs parce que la sélection naturelle ne jouent pas sur eux, ils modulent le phénotype sur un fond génétique commun
- Common disease - rare variant

Hypothèse d'homogénéité génétique

- Homogénéité allélique : tous les patients ont le même allèle
- Homogénéité génique: cherche mutations différentes au sein du même gène
- Homogénéité de cascade: Gène A influe sur un gène B etc qui influe sur un gène X qui influe sur la biodisponibilité du médicament (transcriptome: on fait des clusters, on classe les gens à haut ou bas risque)
- Homogénéité génomique: génome identique, microbiome intestinal par exemple différent

FICHE RÉCAPITULATIVE

I) Variabilité inter-individuelle

- C'est la variabilité entre les individus, et plus elle est importante, plus on a de choses à expliquer.
- Cette variabilité est explicable par la forme galénique, les facteurs génétique (sexe, ATCD familiaux) ou non génétiques (âge, grossesse, insuffisance hépatique ou rénale etc), et les facteurs environnementaux. A noter qu'une partie de cette variabilité n'est pas explicable.
- La recherche commence quand il y a variabilité, mais il faut épurer le phénotype en amont pour avoir un sujet ciblé. Cela passe par l'identification de facteurs, rapportés dans la littérature par exemple.
- Le silicium (= l'informatique) est au service du carbone (= les Hommes)
- De nos jours, l'informatique nous permet de stocker énormément de données (le big data), données qu'il faut ensuite interroger avec des mots- clés pour faire un tri et en tirer l'essentiel.
- Ces données nous permettent d'identifier des facteurs et il faut être capable de donner plus ou moins d'importance à tel ou tel facteur afin de prendre une décision : il y a donc une part de subjectivité.

II) Comment formuler scientifiquement la question ?

1) L'idée

- La génomique de l'hôte peut être un facteur de variabilité : cela constitue une idée car tout le monde n'y pense pas forcément.
- Face à une idée, une nouveauté, les réactions évoluent : l'idée peut paraître aberrante au début puis finalement être une incroyable découverte.
- Ces idées sont ensuite confrontées aux données (le big data) en utilisant H0 et H1.
- H0 : pas de rapport entre la génétique et la variabilité
- H1 : il existe un rapport entre la génétique et la variabilité, et l'idée correspond à un H0 qui n'est pas vrai

2) Décision

- Relation phénotype/génétique : 4 situations

- Common disease - common variant (le variant causal est sûrement commun)
- Rare disease - rare variant (génétique mendélienne)
- Rare disease - common variant
- Commun disease - rare variant

- Hypothèse d'homogénéité génétique

- Homogénéité allélique (tous les patients ont le même allèle)
- Homogénéité génétique (on cherche des mutations différentes au sein d'un même gène)
- Homogénéité de cascade (un gène A influe sur un gène B qui peut lui-même influencer sur un gène X)
- Homogénéité génomique (génome identique et dans ce cas cela peut être dû à un microbiote différent)