

# Maladies multifactorielles

1. Deux sortes de caractères humains
2. Distribution normale des variations des caractères quantitatifs
3. Modèle de seuil de la distribution normale des maladies multifactorielles
4. Critères de l'hérédité multifactorielle
5. Héritabilité

# Deux sortes de traits humains

## 1. Caractères qualitatifs

Caractères alternatifs ou distincts

Caractère unifactoriel contrôlé par un gène unique

Distribution bimodale et trimodale

## 2. Caractères quantitatifs

Caractères multifactoriels contrôlés par des gènes multiples et des facteurs d'environnement

1) Caractères continuels

2) Caractères de seuil (caractères quasicontinuels)

# Traits contrôlés par des multifacteurs

## 1. Caractères normaux:

Taille

Intelligence

## 2. Malformations congénitales

Palatoschisis

Luxation de la hanche

Fente labiale ± palatine

Pied bot

Spina bifida

Mégacôlon congénital

Anencéphalie

(Maladie de Hirschsprung)

Meningo-myélite

Hydrocéphalie

Situs inversus

Maladie congénitale du cœur

Sténose pylorique

Exomphale

## 3. Maladies communes

Diabète sucré

Asthme

Hypertension essentielle

Strabisme

Maladies Coronariennes

Spondylite ankylosée

Ulcère peptique

Sclérose multiple

Schizophrénie

Psoriasis

Psychose maniaco-dépressive

Fièvre rhumatismale

Epilepsie

chylorrhée

# Distribution normale des variations des caractères quantitatifs

## 1. Variations polygéniques de la taille

On suppose qu'il y ait 3 paires de gènes non-liés influençant la taille, chacun avec une fréquence de 0.5

Locus A: A<sup>-</sup>, A<sup>+</sup>

Locus B: B<sup>-</sup>, B<sup>+</sup>

Locus C: C<sup>-</sup>, C<sup>+</sup>

(+) gène induisant un gigantisme

(-) gène induisant un nanisme

Au total, 8 sortes de gamètes et 27 sortes de zygotes peuvent être formés

Diagrammes de combinaison des gènes de la taille accompagnés de leurs coefficients

$$= [(1/2)A^- + (1/2)A^+]^2 [(1/2)B^- + (1/2)B^+]^2 [(1/2)C^- + (1/2)C^+]^2$$

$$(20/64) 3^- 3^+$$

$$(15/64) 4^- 2^+$$

$$(15/64) 2^- 4^+$$

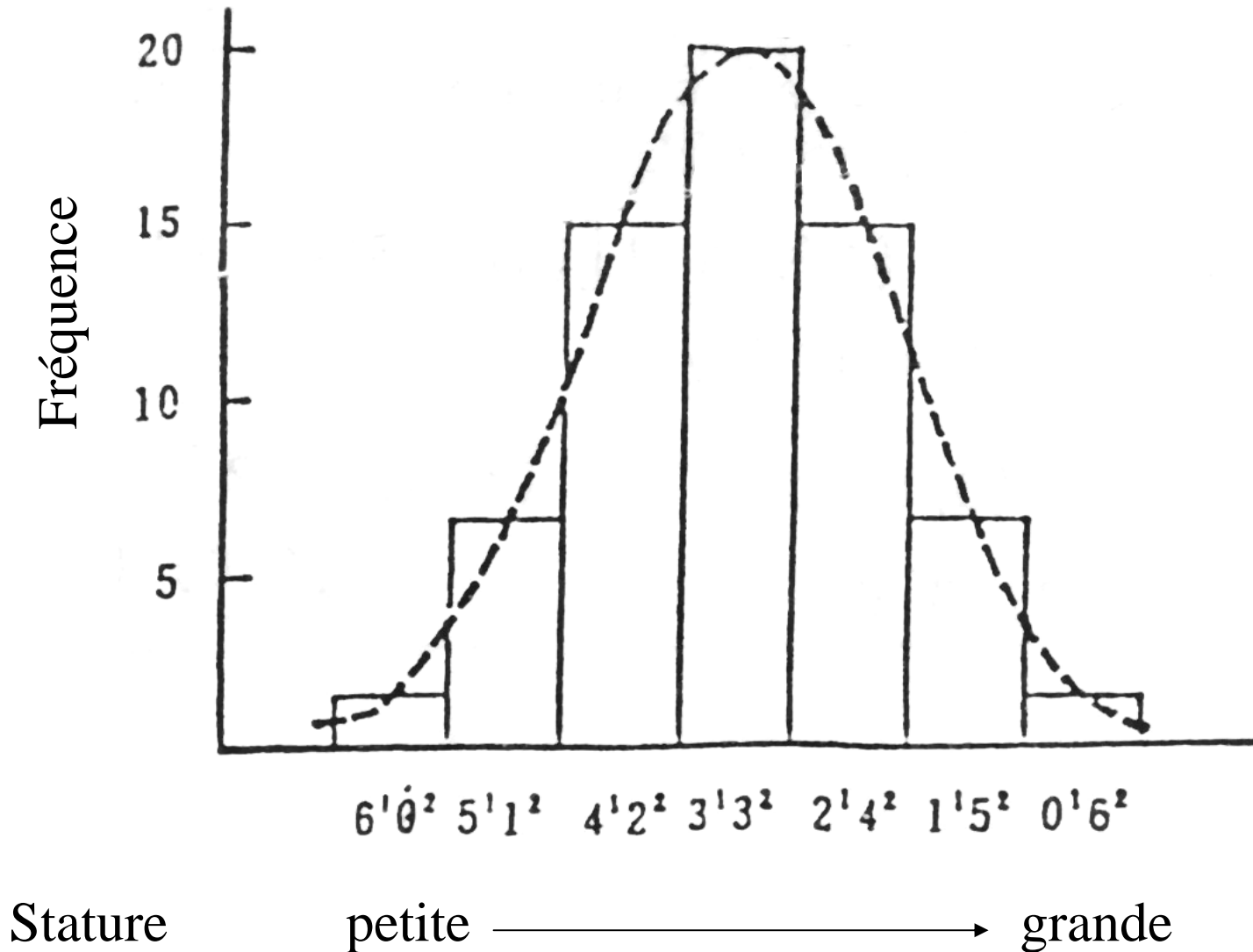
$$(6/64) 5^- 1^+$$

$$(96/64) 1^- 5^+$$

$$(1/64) 6^- 0^+$$

$$(1/64) 0^- 6^+$$

# Histogramme représentant la fréquence des patterns de combinaison affectant les gènes de la stature



# Hypothèses les plus importants du modèle polygénique

- 1) chaque locus a un effet additif sur le phénotype
- 2) dans chaque locus, l'effet de l'allèle  $i(+)$  est additif sur le phénotype
- 3) l'effet de l'allèle  $i(+)$  est identique pour chaque locus. Mais, il y a peut-être un gène majeur (des gènes majeurs)
- 4) les loci concernés sont indépendants les uns des autres. C'est-à-dire non-liés

## 2. Variations d'environnement de la stature

On suppose qu'il y ait 3 paires de facteurs d'environnement, chacun avec une fréquence de 0.5

facteur de nutrition:  $N^-$ ,  $N^+$

facteur de lumière du soleil:  $S^-$ ,  $S^+$

facteur d'exercice:  $E^-$ ,  $E^+$

(+) facteur induisant un gigantisme

(-) facteur induisant un nanisme

# Variations par les facteurs environnementaux de la taille

Diagrammes de combinaison des facteurs  
d'environnement accompagnés de leurs coefficients

$$=[(1/2)N^-+(1/2)N^+][(1/2)S^-+(1/2)S^+]$$

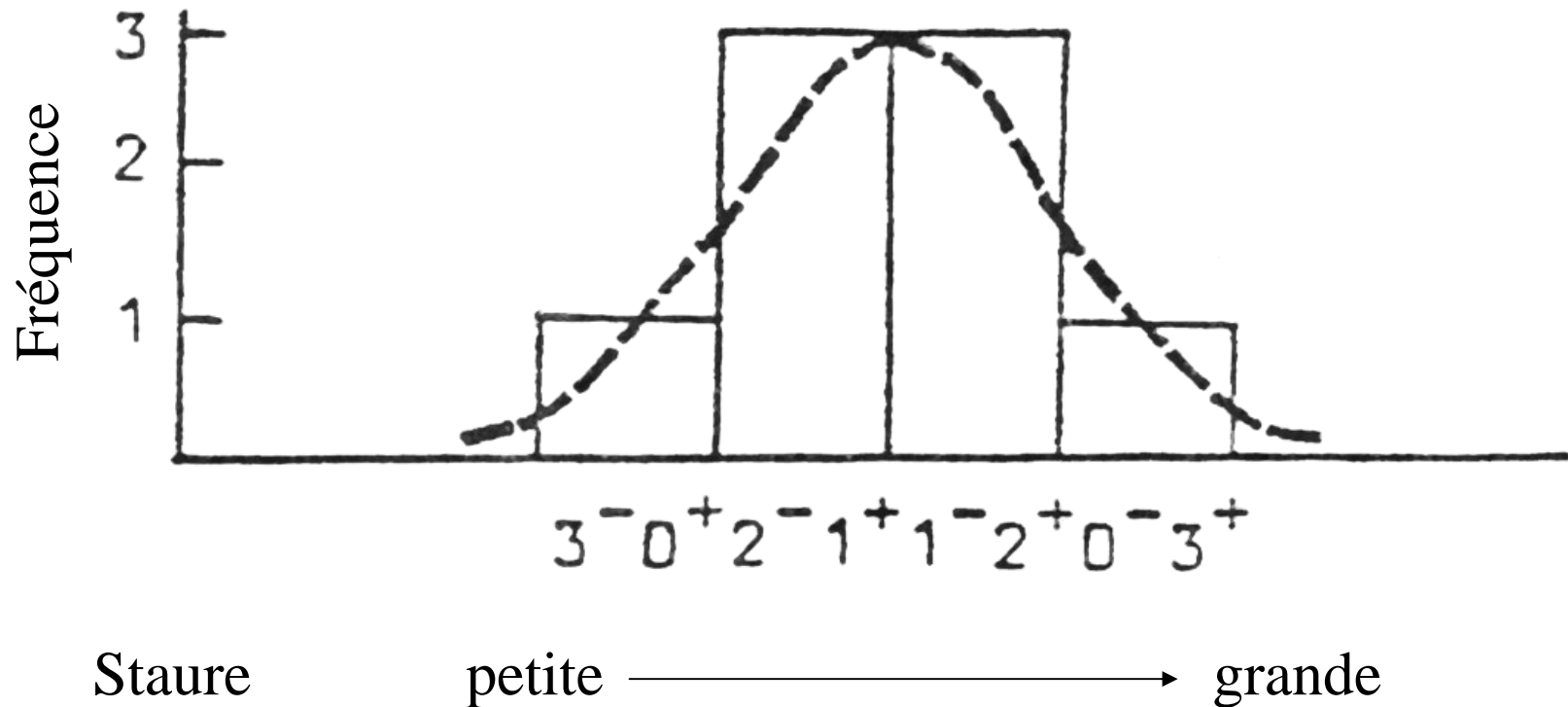
$$[(1/2)E^-+(1/2)E^+]$$

$$= \quad (3/8)2^-1^+ \quad (3/8)1^-2^+$$

$$(1/8)3^-0^+$$

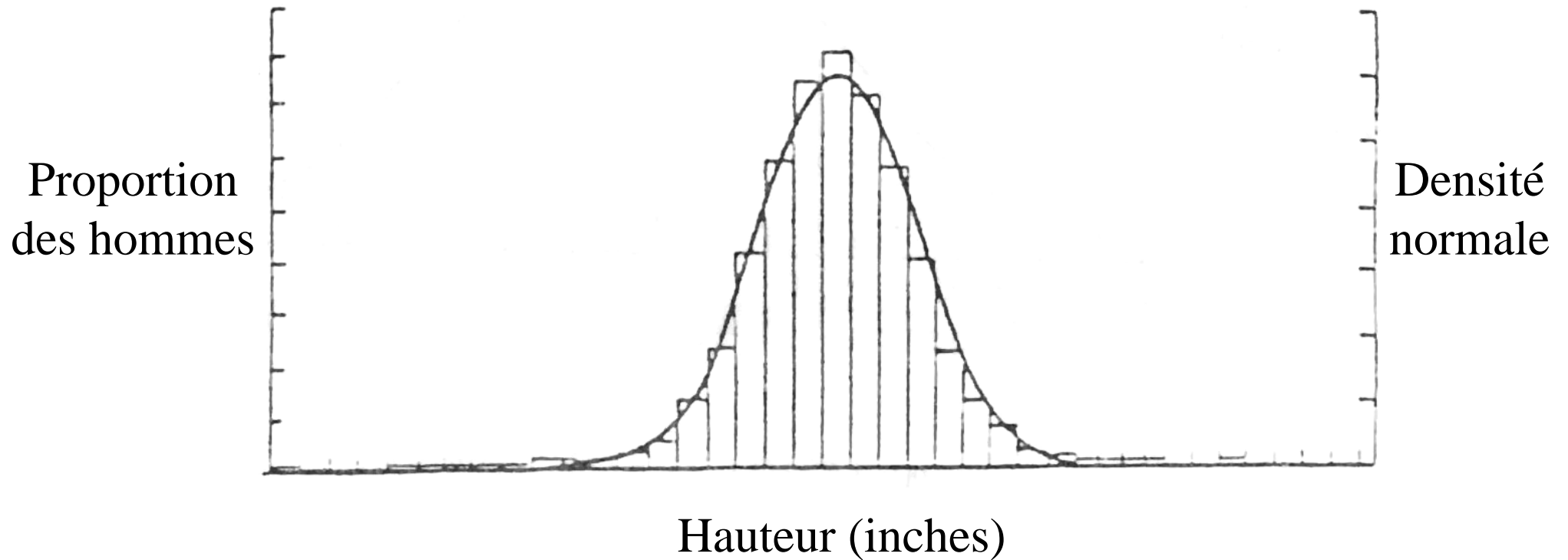
$$(1/8)0^-3^+$$

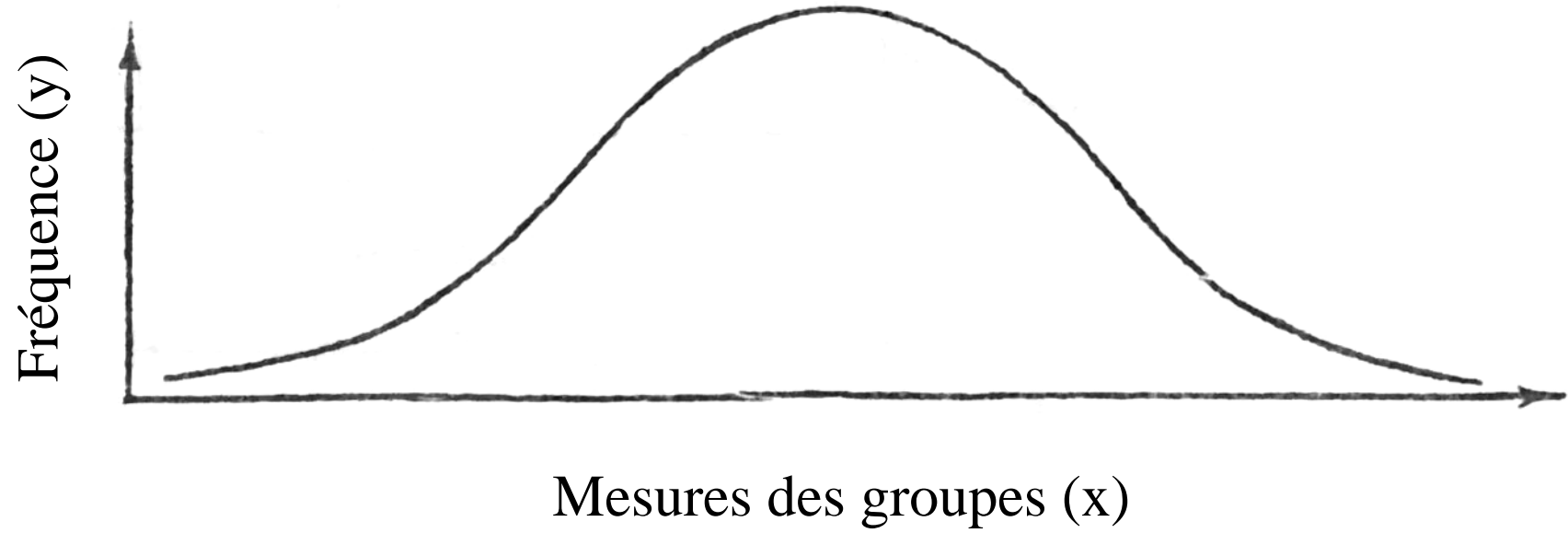
Histogramme représentant la fréquence des patterns de combinaison affectant les facteurs d'environnement:

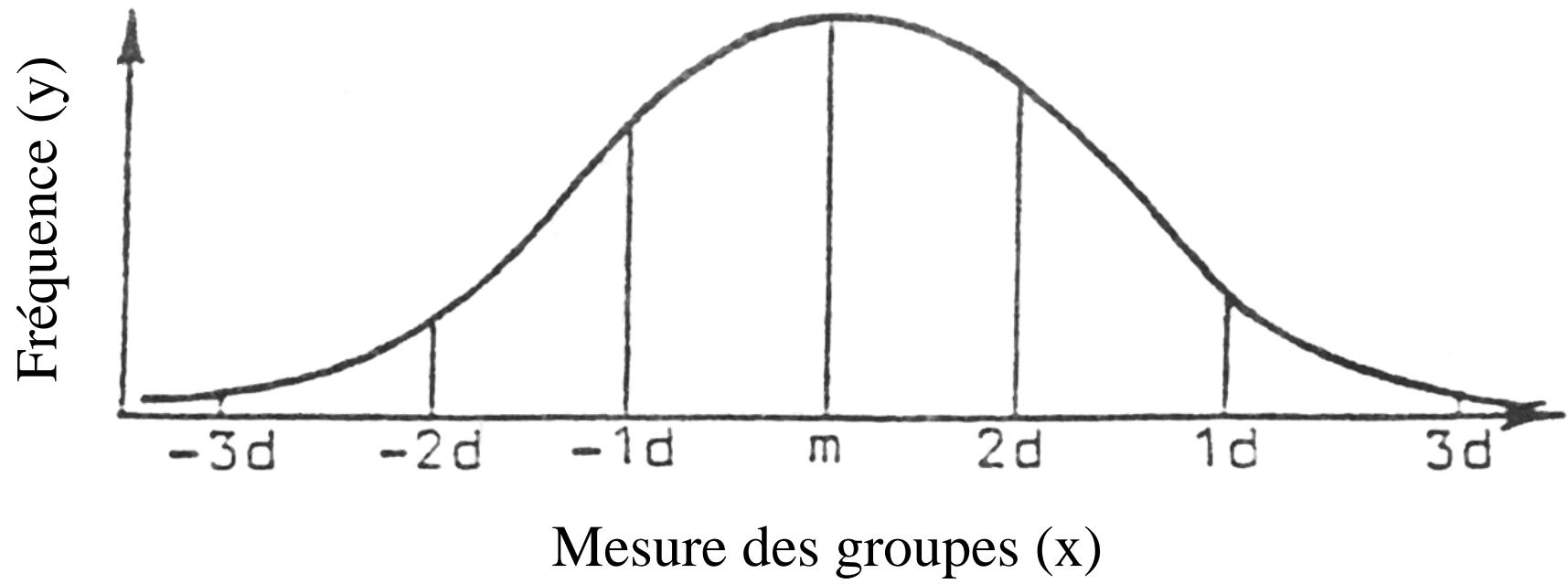




Courbe normale le plus approximative avec  
la distribution de la stature:







### 3 Distribution normale

Une sorte de distribution de fréquence continue qui peut être représentée graphiquement par une courbe symétriquement bien formée s'appelle la courbe normale ou la courbe de Gauss

Caractères de la distribution normale:

1) Moyenne

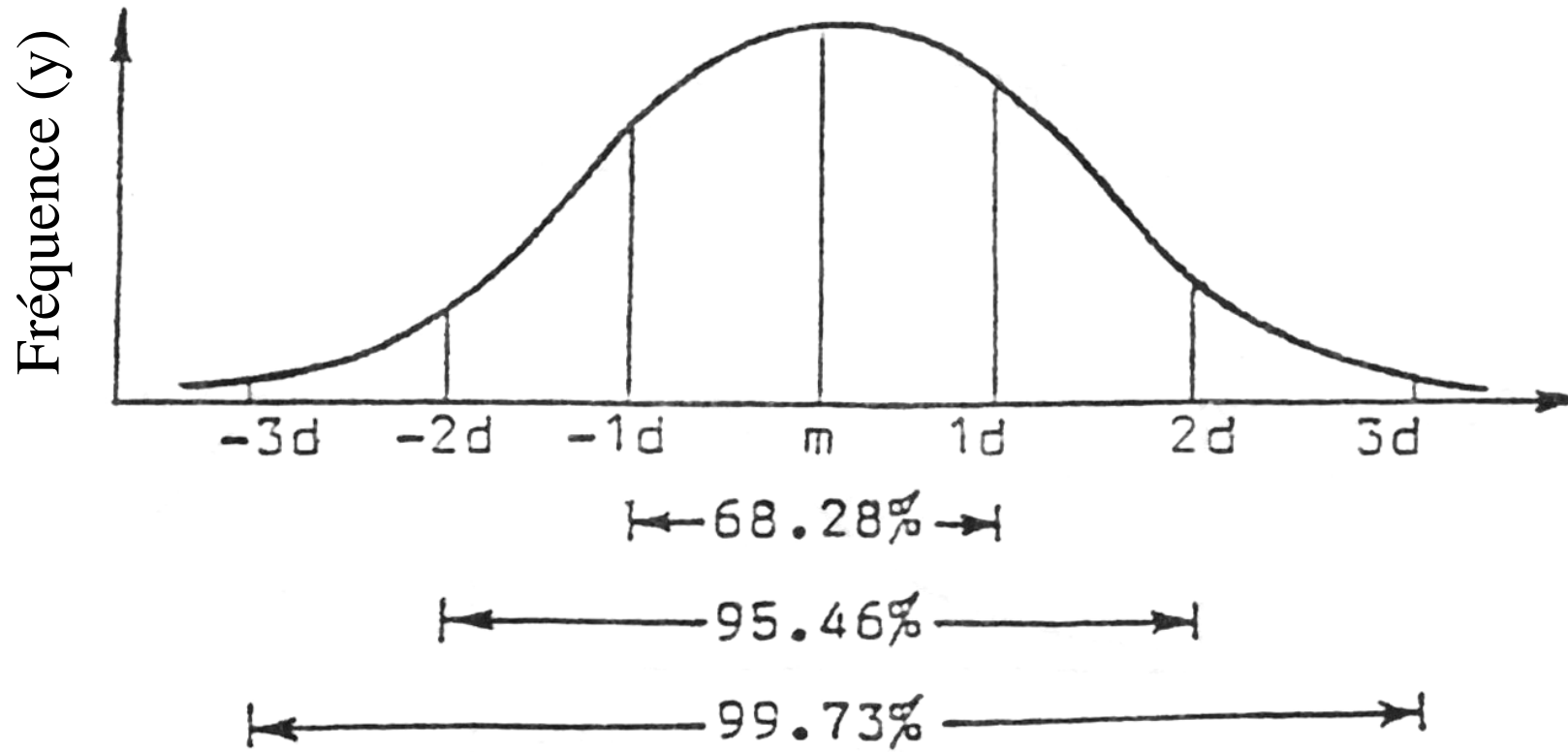
$$M = \bar{x} = (\sum \times i) / N$$

2) Variance ( $d^2$ ) et standard de déviation ( $d$ )

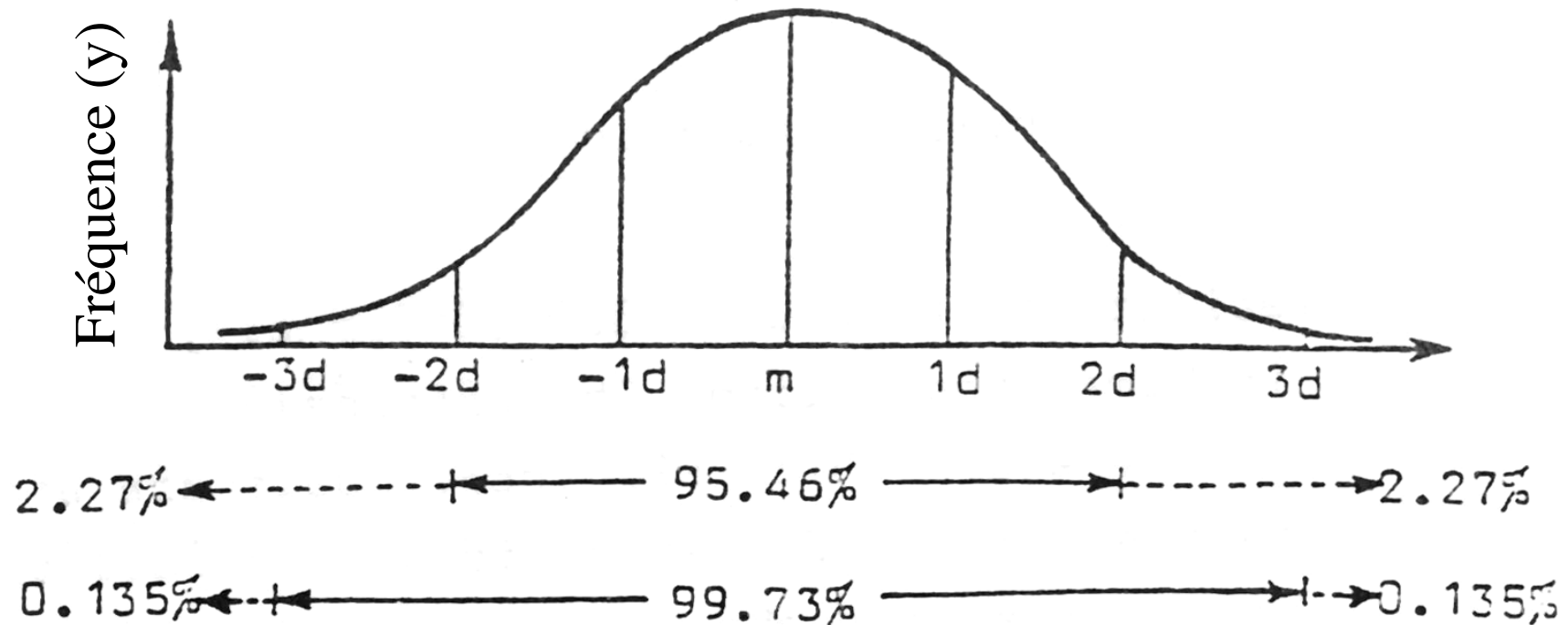
$$d^2 = \overline{dx^2} - \frac{[\sum (xi - \bar{x})^2]}{(N-1)}$$

$$d = \sqrt{d^2}$$

La variance et la déviation de standard mesurent la distance avec laquelle les observations individuelles sont assemblés autour de la moyenne.



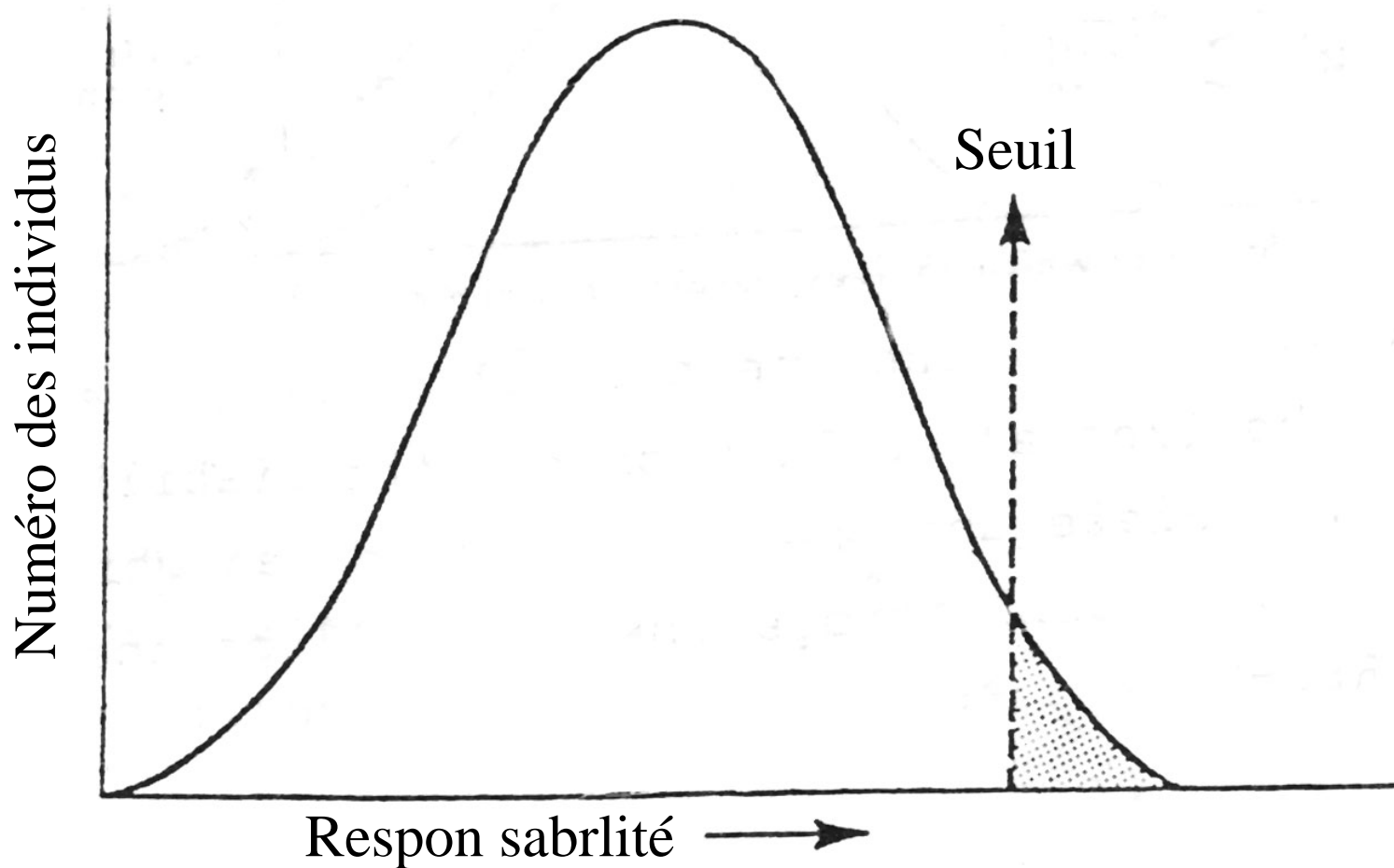
3) Le rang des mesures est corrélé avec l'aire au-dessous de la courbe normal. Ces aires représentent les probabilités correspondantes à l'observation des mesures



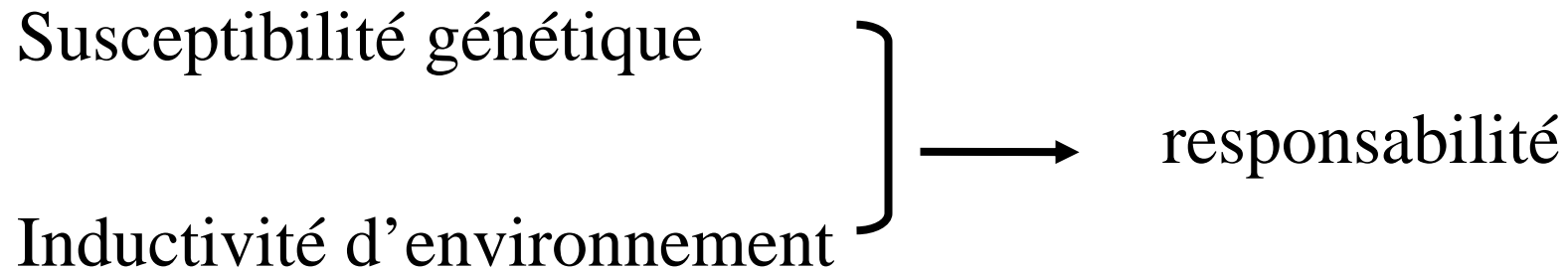
4) l'aire qui est au-dessous de la queue droite de la courbe normale est corrélée avec le nombre des déviations de standard à partir de la moyenne.

# Modèle de seuil de la distribution normale des maladies multifactorielles

## 1. Variation quasicontinue de la responsabilité



La responsabilité représente la totalité des influences génétique et d'environnement qui induisent un individu à développer une maladie ou un anomalie.



La responsabilité des maladies multifactorielles est distribuée normalement dans la population humaine. Le point critique de la responsabilité au-dessus duquel tous les individus sont atteints est le seuil qui divise la population en classe normale et anormale.



4. Estimation de l'incidence de maladie ou de la distance entre le seuil et la moyenne en standard de déviation.

1) L'aire sous la queue droite de la courbe normale représente l'incidence de la maladie ou de l'anomalie dans la population.

2) Pour faire l'estimation, on dispose d'un tableau courbeaire qui dresse la relation fixe entre l'aire sous la queue droite d'une courbe normale et la distance par rapport à la moyenne mesurée en standard de déviation

<u>Incidence</u>	<u>seuil</u>
2.27%	2 d's
0.135%	3 d's
0.1%	3.1 d's

# Caractéristiques de l'hérédité multifactorielle

1. Relation du risque de récurrence et de l'incidence de la population:

Pour un seuil avec une proportion élevée de variation génétique dans la variation de phénotype totale, on accepte:

$q_g$  = Incidence de la population (0.1-10%)

Formule d'Edwards:

risque des descendants du 1<sup>er</sup> degré =  $\sqrt{q_g}$

# Degrés de parenté avec les propositus

---

Degré de parenté

lien de parenté

avec les propositus

---

1<sup>er</sup> degré

parent, frères et soeurs, enfant

2<sup>ème</sup> degré

Grandparent, oncle ou tante, demi-  
frères et soeurs, neveu ou nièce, petit-enfant

3<sup>ème</sup> degré

Arrière-grand-parent, arrière-petit-enfant  
1<sup>er</sup> cousin

---

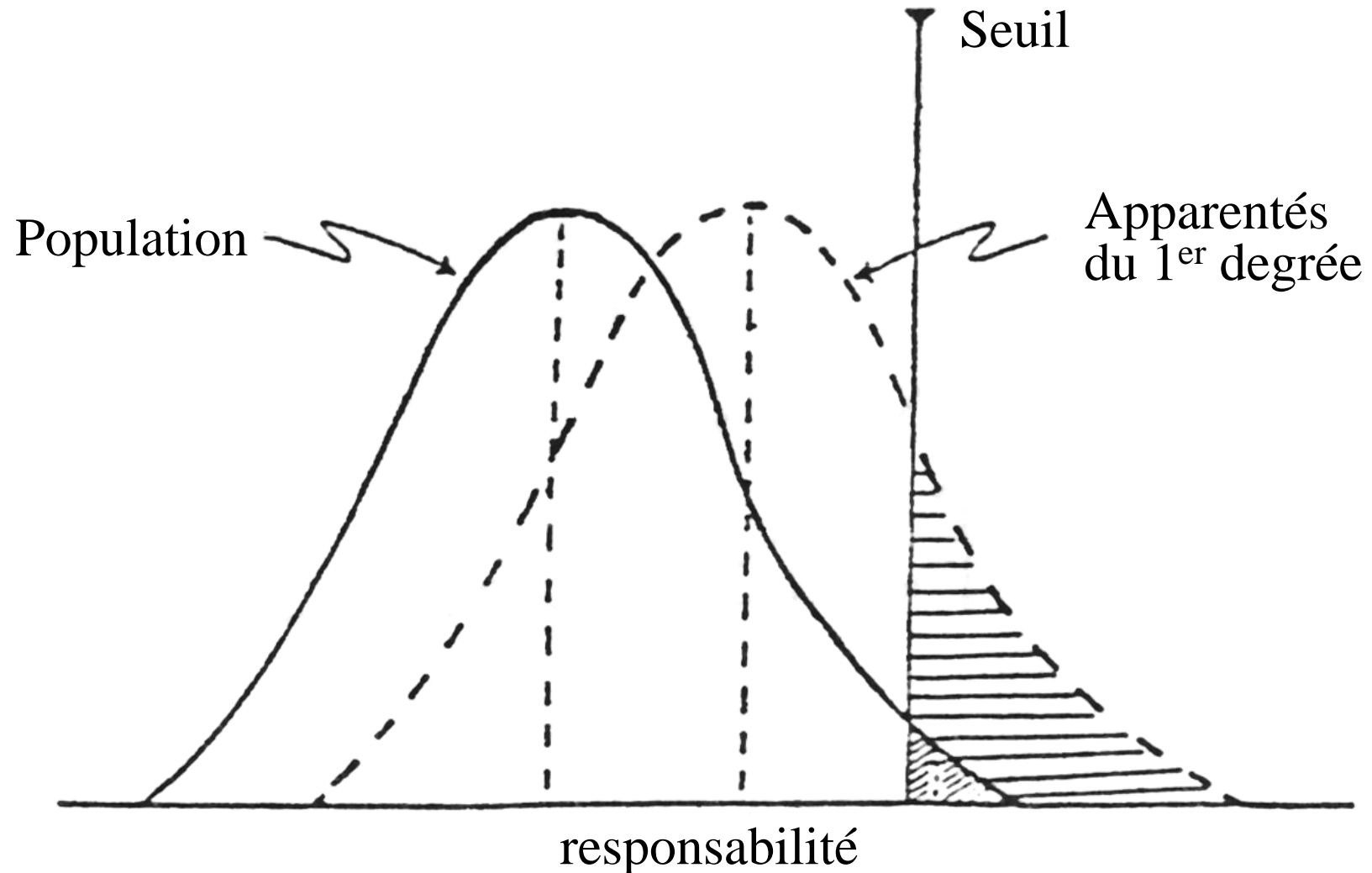
Incidence des anomalies cardiaques congénitales chez les frères et  
soeurs du propositus.

Anomalie	observé (Nora, 11968)	estimé $\sqrt{q_g}$
Anomalie du septum interventriculaire	4.3	4.2
Patent ductus arteriosus	3.2	2.9
Tétralogie de Fallot	2.2	2.6
Anomalies du septum interauriculaire	3.2	2.6
Sténose pulmonaire	2.9	2.6
Sténose aortique	2.6	2.1

## 2. Loi de Francis Galton de la régression filiale

La moyenne de la responsabilité des fils régresse, de la moyenne des pères vers celle de la population générale elle se situerait entre les deux.

Distribution de la fréquence hypothétique d'un trait de seuil, représentant la distribution de la responsabilité dans la population générale et chez les apparentés du 1<sup>er</sup> - degré des propositi

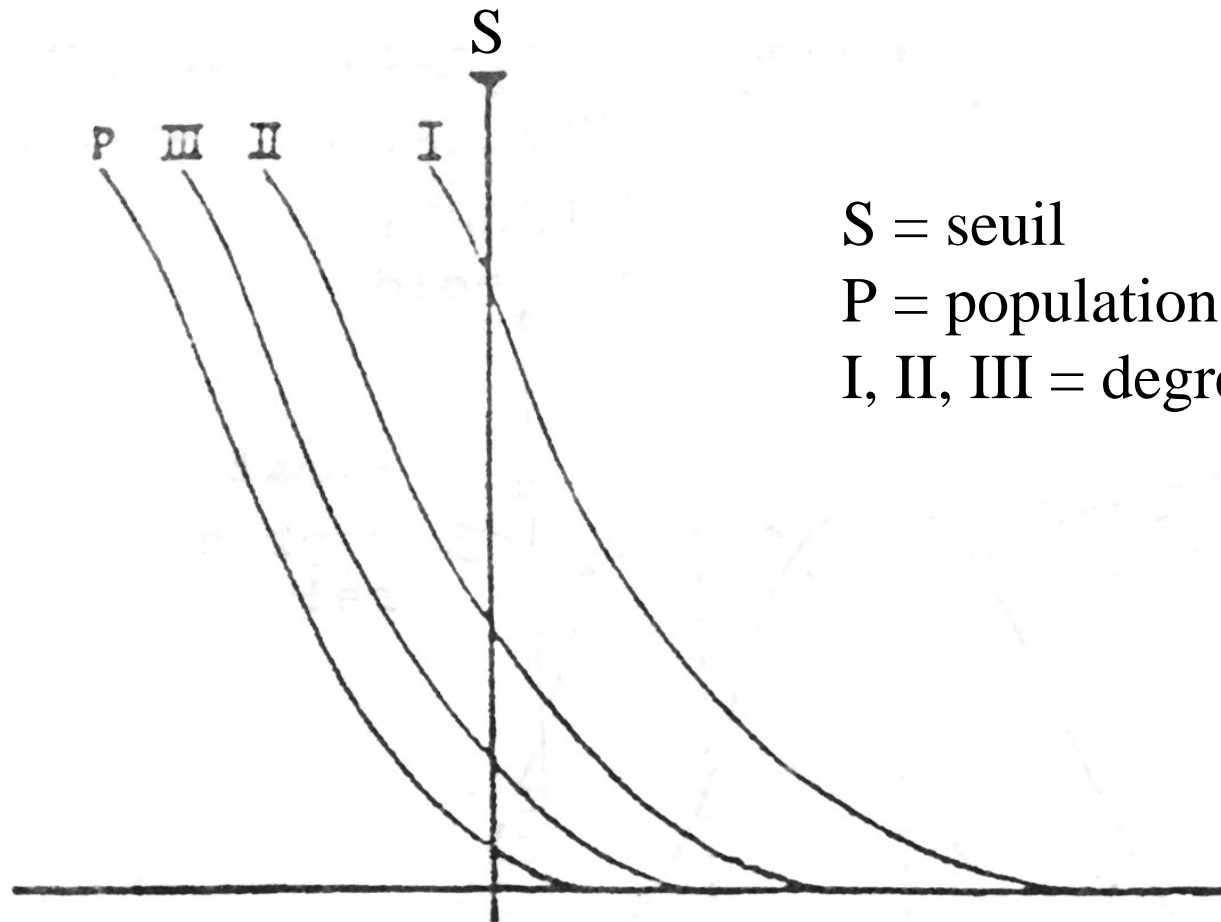


La moyenne de la responsabilité chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré des individus atteints se situe entre la moyenne des individus atteints et la moyenne de la population.

Pour les apparentés du 2<sup>ème</sup> degré, cette moyenne se situe au milieu des moyennes des apparentés du 1<sup>er</sup> degré et de la population, etc.

3. Diminution nonlinéaire de l'incidence en fonction de l'éloignement du lien de parenté.

Puisque la fin d'une courbe normale tente à s'aplatir progressivement, la diminution de l'aire sous la courbe au-delà du seuil, qui correspond à l'incidence, est plus importante entre les apparentés du 1<sup>er</sup> degré et du 2<sup>ème</sup> degré qu'entre ceux du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup>.



S = seuil

P = population générale

I, II, III = degré de parenté

## Incidence et degré de parenté dans quelques malformations congénitales

Population	A*	B	C	D
Population générale	0.001	0.001	0.002	0.005
apparentés du 1er degré	x40	x25	x25	x10
apparentés du 2 <sup>ème</sup> degré	x7	x5	x3	x5
apparentés du 3 <sup>ème</sup> degré	x3	x2	x2	x1.5

A\* Fente labiale±palatine

B Talipes equinovarus

C luxation Congénitale de hanche (seulement des hommes)

D Sténose pylorique congénitale (seulement des femmes)



4. Augmentation du risque de récurrence en rapport avec l'augmentation du nombre de malades dans la famille.

Les parents qui ont déjà un enfant atteint sont plus susceptibles de “porter” les gènes prédisposant à cette maladie que la population générale. Leurs enfants à venir auront donc un plus grand risque.

De même, les parents qui ont deux enfants malades sont plus prédisposés que ceux qui n'en ont qu'un.

Anomalie	q <sub>g</sub> (n/1,000)	Ratio de sexe	apparentés atteints		
			parent	1 germain	2 germains
Anencéphalie/ Spina bifida	3.0	0.8	3.0	3.4	10
Fente labiale ±palatine	1.0	1.6	4.0	4.3	a
Fente Palatine	0.45	0.7	5.8	2.9	-

Nora et Fraser, 1981

Anomalie	q <sub>g</sub> (n/1,000)	Ratio de sexe	apparentés atteints				
			♂ parent	♀ + frère	soeur	germain	
Sténose pylorique	3.0	5.0	♂ 5.5	♀ 18.9	3.8	9.2	6.0
Luxaion de la hanche	5.0	0.3	♀ + 2.4	7.0	2.7	3.8	
			♂ 6.0				1.8
			♀ + 17.0				11.4

Nora et Fraser, 1981

Anomalie	q <sub>g</sub> (n/1000)	Ratio de sexe	apparentés		atteints	
			parent ♂	germain ♀	parent ♂	germain ♀
Talipes equinovarus	1.2	2.0	-	2.0	2.9	6.0
Maladie de Hirschsprung	0.2	3.7		7.0	7.0	12.0
Schizophrénie	8.0	1.0	15.0		10-15	
Psychose maniaco-dépressive	8.0	0.8	14.0		14.0	

Nor a et Fraser, 1981

# Taux récurrent des malformations congénitales du coeur d'un enfant qui est apparenté d'une personne atteinte

Malformation	$q_g(1/1,000)$	apparentés atteints	
		parent	germain
VSD	2.5	4.0	3.0
PDA	1.2	4.0	2.5
Tétralogie	1.1	4.0	2.4
ASD	1.1	2.5	2.5
PS	0.8	3.5	2.0
AS	0.4	4.0	2.0
Coarctation	0.6	2.0	2.0
Transposition	0.5	-	2.0

Nora et Fraser, 1981

## 5. Augmentation du risque de récurrence en fonction de la sévérité du tableau clinique

Pour un trait de seuil, une personne présentant une forme sévère de la maladie se situerait plus près de la queue de la distribution de la responsabilité qu'une personne atteinte d'une forme modérée. Le risque de récurrence des patients avec des formes sévères est plus élevé.

Augmentation du risque de récurrence avec l'augmentation de la sévérité dans la Fente labiale±palatine

Sévérité	Risque de récurrence(%)
Fente labiale+palatine bilatéral	5.6
Fente labiale+palatine unilatéral	4.1
Fente labiale unilatéral, sans	
Fente palatine	2.6

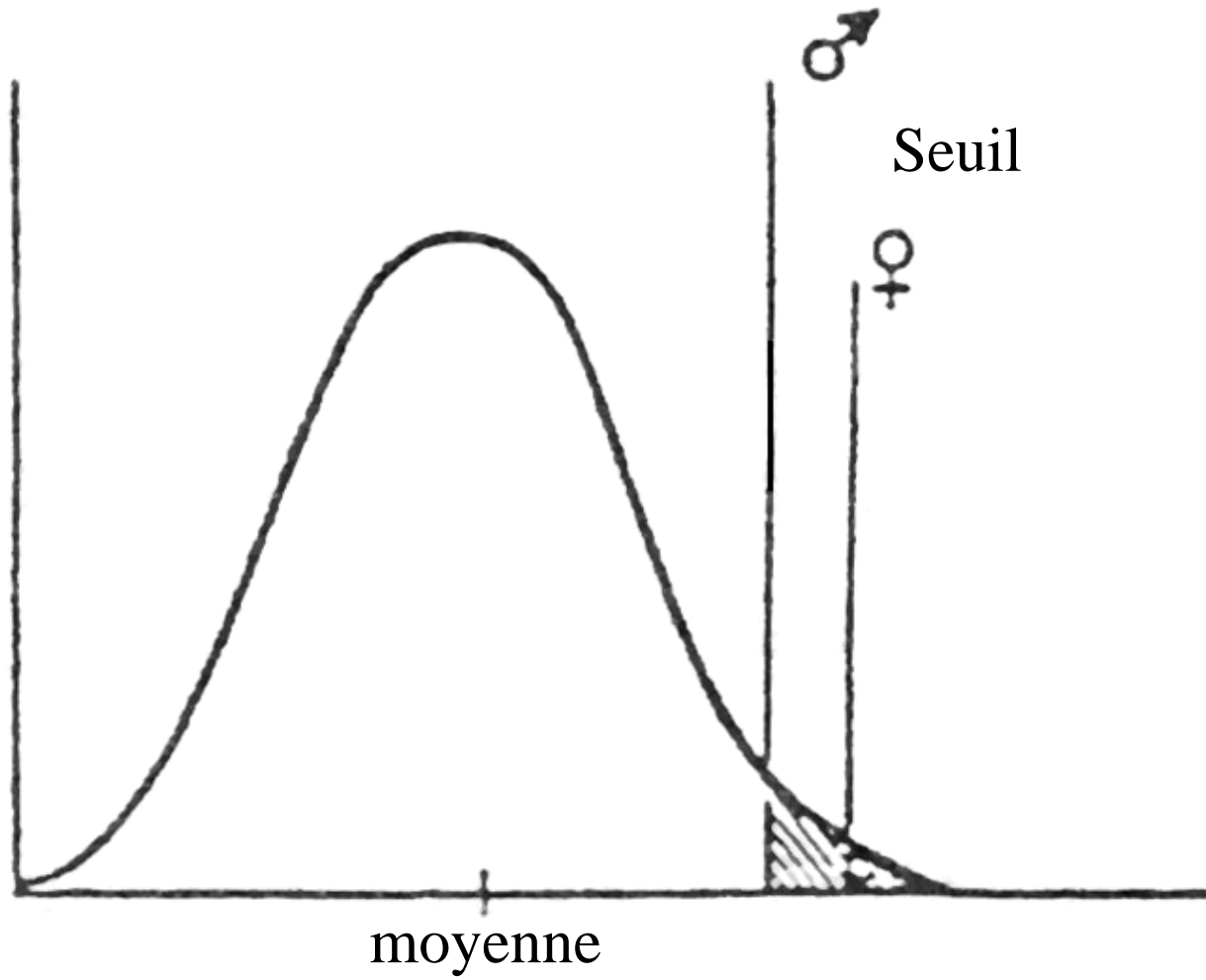
Fraser, 1970

6. Augmentation du risque de récurrence chez les individus du sexe moins susceptible

(1) Seuil élevé pour le sexe moins susceptible

L'incidence chez les garçons de la sténose pylorique congénitale est 5 fois plus élevée que celle chez les filles. Les filles doivent avoir plus de gènes pour la responsabilité.

Dans la population générale, la proportion des patients de la sténose pylorique est de 5 hommes pour 1 femme.



Population générale

(2) Augmentation du risque de récurrence chez les apparentés d'1 proposant du sexe moins susceptible

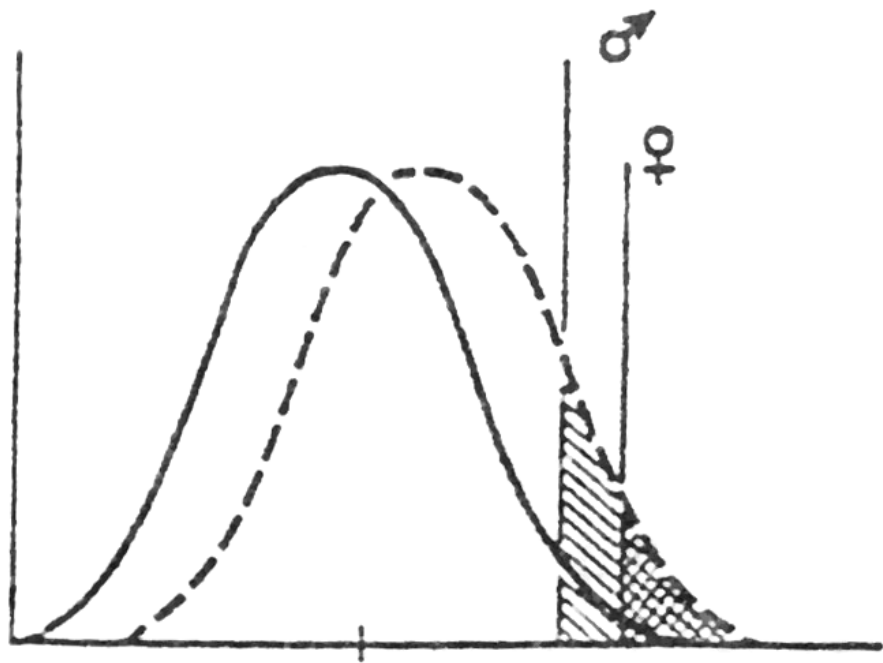
Les enfants des femmes atteintes de la sténose pylorique ont une moyenne plus élevée que ceux des hommes atteints. Le seuil chez les hommes est moins élevée que celui chez les femmes, donc les fils sont plus fréquemment atteints que les filles.

Chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré des individus atteints, les hommes atteints sont plus nombreux que les femmes atteintes, mais les femmes malades ont plus d'apparentés atteints de deux sexes.

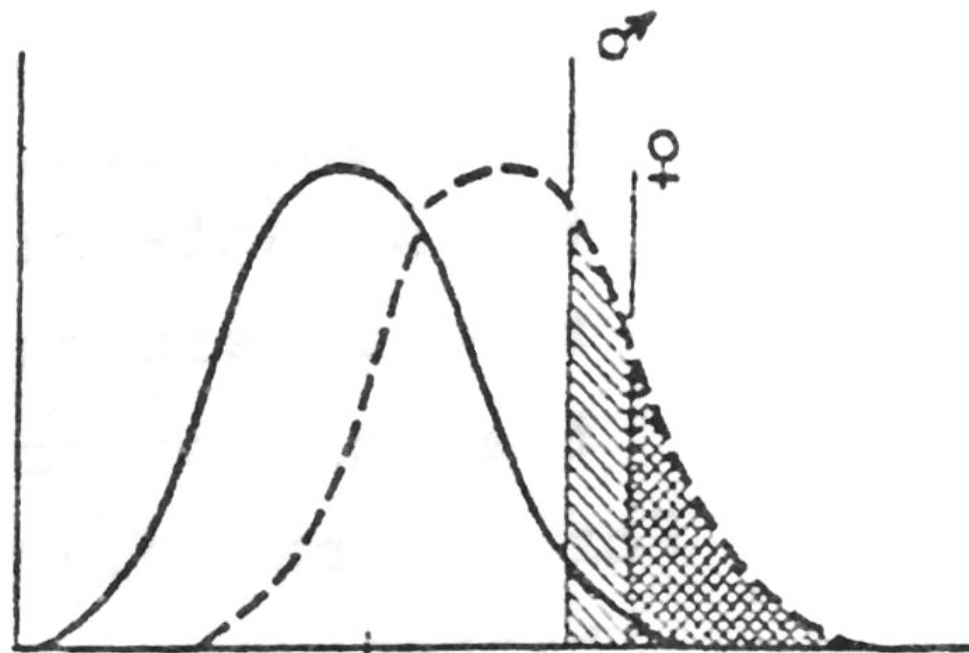


## 7. Etudes des jumeaux et hérédité multifactorielle

Si le taux de concordance des jumeaux monozygotes est 2 fois plus que celui des jumeaux dizygotes, le trait ne peut pas être simplement dominant: s'il est 4 fois plus, le trait ne peut pas être simplement récessif. La possibilité de l'hérédité multifactorielle est évoquée.

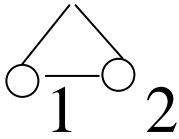
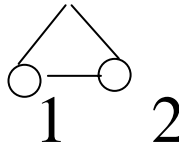


Apparentés du 1<sup>er</sup>-degré des hommes



Apparentés du 1<sup>er</sup>-degré des femmes

Taux de concordance le plus élevé chez les jumeaux MZ et DZ pour l'hérédité AD et AR

Hérédité	Taux de concordance	
	MZ	DZ
		
AD	le numéro 1 est atteint	
	$P(\text{Numéro 2 atteint})=1$ 2	$P(\text{Numéro 2 atteint})=1/2$ 1
	le numéro 1 est atteint	
AR	$P(\text{Numéro 2 atteint})=1$ 4	$P(\text{Numéro 2 atteint})=1/4$ 1

## 8. Consanguinité parentale et risque de récurrence

La consanguinité parentale peut aussi signifier qu'il y a des facteurs multiples. Si l'hérédité AR peut être exclue en montrant que les corrélations parent-enfant et frère-soeur sont similaires, l'hérédité multifactorielle sera l'autre possibilité.

Pour les traits multifactoriels, quand les parents sont consanguins, le risque des enfants malades subséquents est plus élevé que celui des parents non apparentés.

# Héritabilité

1. Quantités statistiques principales utilisées dans la génétique quantitative
2. Définition de l'héritabilité
3. Estimation de l'héritabilité
4. Signification de l'héritabilité

1. données statistiques principales utilisées dans la génétique quantitative

On suppose qu'on ait n paires de mesures

$(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots, (X_n, Y_n)$

1) moyenne

$$\bar{X} = (\sum X) / n, \quad \bar{Y} = (\sum Y) / n$$

2) Variance (moyenne de la déviation carrée)

$$V_x = dx^2 = [\sum (x - \bar{x})^2] / n, \quad dx = \sqrt{V_x}$$

$$V_y = dy^2 = [\sum (y - \bar{y})^2] / n, \quad dy = \sqrt{V_y}$$

3) Covariance

$$\text{Cov } xy = [\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})] / n$$

4) Coefficient de corrélation

$$r = \text{Cov } xy / dx dy$$

5) Coefficient de régression

$$b = \text{Cov } xy / V_x$$

compositions de variance phénotypique

$$V_p = V_A + V_D + V_E$$

$V_A$ , la variance génétique additive, est une fonction de la différence entre des homozygotes

$V_D$ , la variance de dominance, réfère aux déviations des hétérozygotes à partir de la moyenne de deux homozygotes, provenant des effets spécifiques des allèles variés des hétérozygotes.

$V_E$ , la variance d'environnement

## Covariance théorique dans le phénotype entre les apparentés

---

Degré de la relation	Covariance
Parent-enfant	$(1/2)V_A^*$
Demi-germain	$(1/4)V_A$
Germain	$(1/2)V_A + (1/4)V_D$
Oncle/tante-neveu/nièce	$(1/4)V_A$
1 <sup>er</sup> cousins	$(1/8)V_A$

---

\* Le coefficient de  $V_A$  est le coefficient de parenté K



## 2. Définition de l'héritabilité

L'héritabilité est une mesure statistique de la proportion de variation phénotypique attribuable aux facteurs génétiques par rapport à ceux d'environnement. Dans les termes généraux, c'est une mesure qui détermine le rôle des gènes d'un phénotype donné.

1) Héritabilité dans le sens large

$$H_B = h_B^2 = (V_A + V_D) / (V_A + V_D + V_E)$$

2) Héritabilité dans le sens étroit

$$H_N = h_N^2 = V_A / (V_A + V_D + V_E)$$

3. Estimation de l'héritabilité

1) Formule de Falconer

(1) Relation entre le coefficient de régression et l'héritabilité

on suppose  $x=A$ , la moyenne de responsabilité des propositi atteints

$y=R$ , la moyenne de responsabilité des apparentés

$$b = \text{Cov } xy / V_x = \text{Cov } A, R / V_{\text{atteint}}$$

$$= (K V_A) / (V_A + V_D + V_E) = K h^2$$

donc,  $h^2 = b/k$

(2) Estimation du coefficient de regression en termes des incidences  $q_g$  et  $q_r$

On suppose:  $A$  = la moyenne de responsabilité des individus atteints dans la population générale

$R$  = la moyenne de responsabilité de parenté

$G$  = la moyenne de responsabilité de la population générale

$q_g$  = L'incidence dans la population générale

$q_r$  = L'incidence dans les apparentés des propositi atteints

$$h^2 = b/k = [(x_g - x_r)/a_g]k = (x_g - x_r)/a_g k$$
$$= [(X_g - X_r)/a_g]/k = (X_g - X_r)/a_g k$$

## A. Malformations du septum ventriculaire

$$q_g=0.1\% \quad q_r(1^{\text{er}} \text{ degré})=3.3\%$$

Consultez le tableau de distribution normale

$$X_g=3.090 \quad a_g=3.367$$

$$X_r=1.838$$

$$\begin{aligned} h^2 &= (X_g - X_r) / a_g k \\ &= (3.090 - 1.838) / (3.367 \times 0.5) \\ &= 74\% \end{aligned}$$

## B. Talipes equinovarus

$$q_g=0.1\% \quad q_g(1^{\text{er}} \text{ degré})=2.0\%$$

Consultez la courbe de distribution normale

$$X_g=3.090 \quad a_g=3.367$$

$$X_r=2.054$$

$$\begin{aligned} h^2 &= (X_g - X_r) / a_g k \\ &= (3.090 - 2.054) / (3.367 \times 0.5) \\ &= 62\% \end{aligned}$$

## 2) Formule de Holzinger

$$H = \frac{\% \text{ concordance MZ} - \% \text{ concordance DZ}}{100\% - \% \text{ concordance DZ}}$$

Si  $H = (100 - 0) / (100 - 0) = 1$  hérédité totale

Si  $H = (930 - 30) / (100 - 30) = 0$  toutes les variabilités observées  
sont déterminées par  
les facteurs environnementaux

### A. Psychose maniaco-dépressive

$$C_{MZ} = 67\% \quad C_{DZ} = 5\%$$

$$H = (C_{MZ} - C_{DZ}) / (100 - C_{DZ}) = (67 - 5) / (100 - 5) = 65\%$$

### B. Spina bifida

$$C_{MZ} = 72\% \quad C_{DZ} = 33\%$$

$$H = (C_{MZ} - C_{DZ}) / (100 - C_{DZ}) = (72 - 33) / (100 - 33) = 58\%$$

## Estimations de l'héritabilité des maladies multifactorielles

Maladies	Fréquence(%)	Héritabilité(%)
Spondylite ankylosée	0.2	70
Pied bot (congénital)	0.1	68
Maladie de artères coronaires	3.0	62
Luxation de la hanche (congénitale)	0.1	60
Anencéphalie et spina bifida	0.5	60
Schizophrémie	1.0	85
Asthme	4.0	80
Mégacôlon congénial	0.02	80
Fente labiale+palatine	0.17	76
Fente palatine	0.04	76
Sténose pylorique (congénital)	0.3	75
Diabète juvénile	0.2	75
ulcère peptique	4.0	37
Diabète tardif	2.3	35
Maladies congénitales du coeur (tous les types)	0.5	35

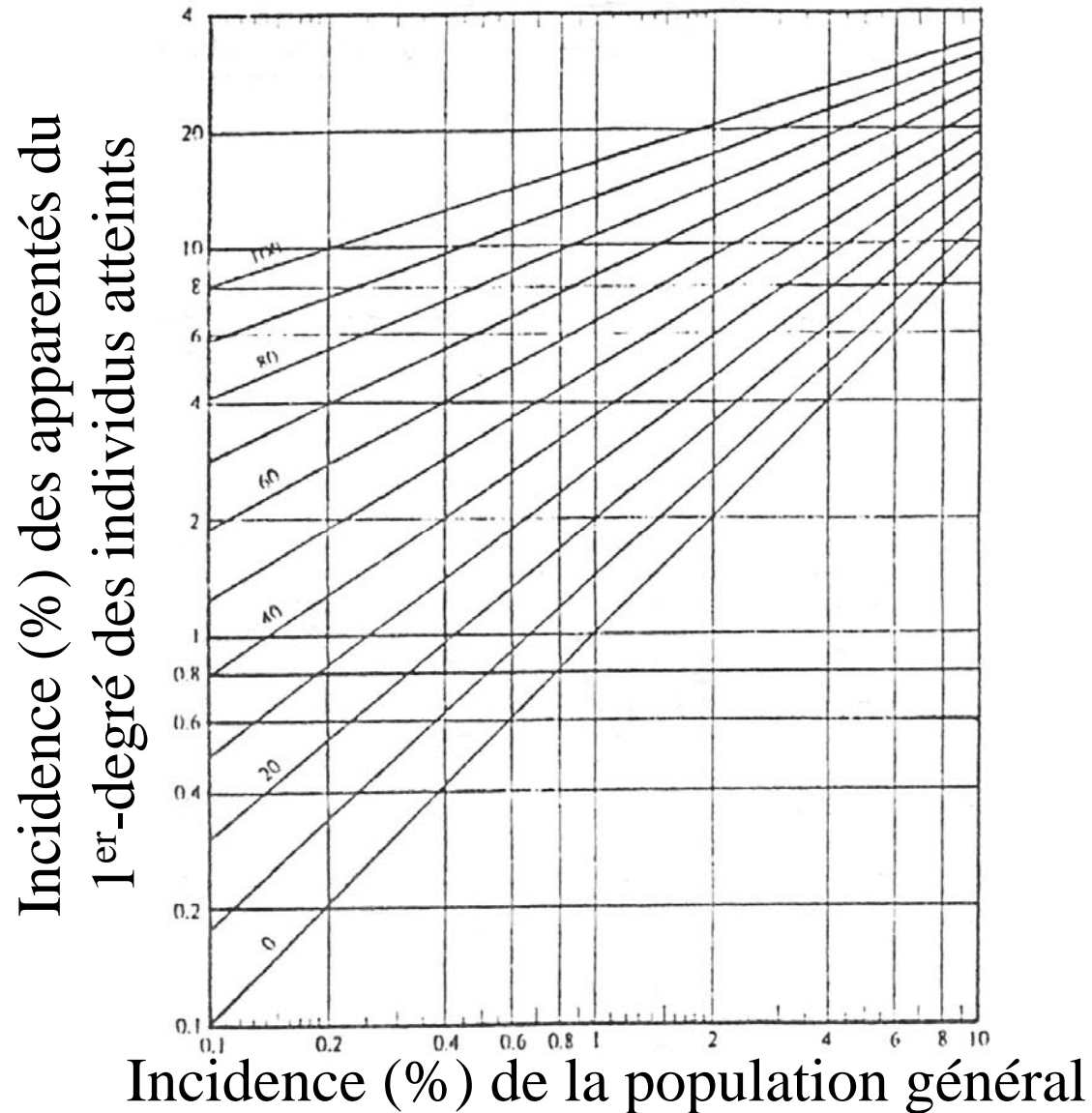
## 4. Signification de l'héritabilité

1) L'héritabilité d'un trait doit être considérée comme une indication, selon laquelle on détermine le rôle de l'hérédité

2) Au niveau d'une population, l'estimation de l'héritabilité est une valeur statistique. elle ne peut pas être appliquée aux individus donnés elle sera insignifiante.

3) L'estimation de l'héritabilité est faite pour une population spécifique dans un lien spécifique d'environnements. Elle ne peut pas être étendue aux autres populations et environnements. Elle n'explique rien sur les variations entre les différents groupes.

# Figure pour estimer l'héritabilité de la responsabilité d'un trait de seuil par deux incidences observées





## Risque de récurrence des maladies MF d'après le numéro des apparentés du 1<sup>er</sup>-degré et l'héritabilité

Atteints parents		O		
$q_g(\%)$	Héritabilité	fratrie atteinte		
		0	1	2
1.0	100	1.0	7	14
	80	1.0	6	14
	50	1.0	4	8
0.1	100	0.1	4	11
	80	0.1	3	10
	50	0.1	1	3

Atteints parents		O		
q <sub>g</sub> (%)	Héritabilité	fratrie atteinte		
		0	1	2
1.0	100	11	24	34
	80	8	18	28
	50	4	9	15
0.1	100	5	16	26
	80	4	14	23
	50	1	3	7

Atteints parents		O		
q <sub>g</sub> (%)	Héritabilité	fratrie atteinte		
		0	1	2
1.0	100	63	65	67
	80	41	47	52
	50	15	21	26
0.1	100	62	63	64
	80	60	61	62
	50	7	11	15