

Axe épidémiologie, génétique épidémiologique et génétique des populations Inserm UMR 1078 (Brest)

Aude Saint-Pierre, Virginie Scotet, Karen Rouault, Ingrid Duguépéroux,
Sébastien Letort, Philippe Saliou, Emmanuelle Génin et Claude Férec

Présentation

Axe de recherche : génétique des populations

- Génétique statistique des maladies complexes
- Travaux méthodologiques pour évaluer et mettre en place les stratégies d'analyse les plus appropriées

Axe de recherche : épidémiologie et génétique épidémiologique

- Maladies génétiques fréquentes en Bretagne : mucoviscidose, hémochromatose, luxation congénitale de hanche
- Recherche translationnelle : Travaux menés en étroite collaboration avec les centres de soins et les laboratoires de génétique moléculaire



Objectifs

→ Comprendre la structure de la population bretonne et étudier la diversité génétique pour les variants génétiques fréquents et rares du génome.

→ Étudier le déterminisme génétique des maladies complexes par des approches classiques (étude d'association et analyse de liaison génétique, étude des interactions gène-environnement) et le développement de nouvelles méthodes qui intègrent les caractéristiques particulières de nos populations.

→ Comprendre l'hétérogénéité phénotypique observée dans certaines maladies et identifier les facteurs génétiques et environnementaux qui modifient leur expressivité et mieux cerner les corrélations génotype-phénotype.

→ Comprendre la dynamique des maladies et analyser les changements en termes d'incidence et de survie.

→ Évaluer l'impact des politiques de santé instaurées dans notre région (dépistage néonatal, dépistage en cascade, ...)

Génétique des populations

Contexte :

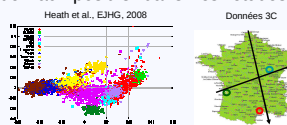
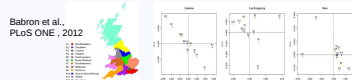
- Stratification de population : importante cause de faux-positifs dans les études d'association cas-témoins.

- Connue dans le contexte de l'analyse de différents groupes ethniques mais peut exister entre populations tels que des européens.

- Méthodes de correction développées pour des variants communs (MAF > 5%)

- Variants génétiques rares sont probablement des variants récents dont le temps de dispersion est court.

→ Pattern de stratification des variants rares différent des variants communs ?



Objectifs :

- Définir la meilleure stratégie à adopter afin de corriger pour la stratification
- Évaluer son impact sur l'analyse d'association de variants rares

Base de travail :

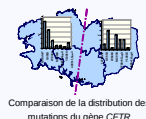
Données Trois Cités (3C), données sur des témoins finistériens et « The French Exome Project »

Mucoviscidose

Contexte :

- Maladie autosomale récessive fréquente dans les populations caucasiennes (incidence : 1/3500) caractérisée par des troubles d'hydratation du mucus. Entraîne des infections respiratoires à répétition et une insuffisance pancréatique.

- Le gène responsable (*CFTR*) présente une grande diversité allélique (1950 mutations). La fréquence de ces mutations varie d'une population à l'autre.

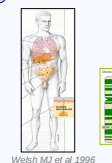


Objectifs :

- Étudier l'évolution de l'incidence et la survie des patients
- Évaluer l'impact des stratégies de santé publique mises en place

Base de travail :

Cohorte de patients nés en Bretagne



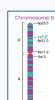
Hémochromatose

Contexte :

- Maladie autosomale récessive relativement fréquente dans les populations du Nord-Ouest de l'Europe (prévalence : 3-8/1000) caractérisée par une hyperabsorption intestinale du fer. Conduit à l'accumulation progressive du fer dans différents tissus de l'organisme, et à terme à leur destruction.

- Le gène candidat (*HFE*) comporte une mutation principale (C282Y) présente à l'état homozygote chez plus de 80 % des patients.

- Si la découverte de ce gène a permis de simplifier le mode de diagnostic, cette pathologie demeure complexe.



Objectifs :

- Mieux comprendre l'hétérogénéité phénotypique observée dans l'hémochromatose HFE
- Identifier les facteurs génétiques et environnementaux qui modifient son expressivité, et en particulier celle du génotype C282Y/C282Y

Base de travail :

Cohorte de patients suivis au centre de santé de l'EFS de Brest

Luxation congénitale de la hanche

Contexte :

- Anomalie du squelette la plus fréquente dans les populations caucasiennes (incidence : 2-10/1000).

- Anomalie de positionnement de la tête fémorale dans la cavité acétabulaire, générée par un défaut morphologique de la cavité et/ou une hyperlaxité articulaire.

- La luxation se constitue *in utero*, à la faveur de facteurs mécaniques, liés aux conditions de grossesse et d'accouchement et de facteurs génétiques.

- La luxation congénitale est aujourd'hui considérée comme une maladie complexe.



Cliché radiographique d'une luxation de hanche droite



Position en siège

Objectif :

- Identifier le ou les gène(s) responsable(s) de la pathologie afin de mieux comprendre les bases physiopathologiques et d'améliorer les stratégies de dépistage et la prise en charge précoce des patients

Base de travail :

Echantillons de cas, de témoins, de trios et de familles multiplexes