

LES BASES GENETIQUES DE LA SEP

Deux hypothèses sont possibles. Ou bien la SEP est liée à une anomalie génétique unique directement responsable de la maladie (dans ce cas il existe un gène de la SEP) ou bien plusieurs des mécanismes qui la provoquent sont génétiquement programmés.

Y a-t-il un gène de la SEP ?

S'il existe un gène responsable à part entière de la maladie, sa transmission devrait se faire selon les lois bien connues de Mendel. La transmission Mendélienne est liée à la présence d'une anomalie de structure ou de l'existence d'un seul gène pathologique (mutation) au niveau d'un chromosome. On sait qu'il existe 22 paires de chromosomes homologues dans les deux sexes (autosomes). La 23^e paire (chromosomes sexuels) est différente : X-X chez la femme et X-Y chez l'homme.

La transmission est dite "autosomale" si elle se fait par l'un des 22 chromosomes homologues et "liée au sexe" si elle est associée au chromosome X ou Y. Dans les deux cas, elle peut être dominante si le gène pathologique s'exprime malgré l'existence d'un gène normal sur l'autre chromosome (homologue), et récessif si le gène pathologique est masqué par son homologue normal. L'expression (phénotype) d'un caractère récessif ne peut se faire que chez un individu présentant ce caractère sur les deux chromosomes (homozygote).

Dans la SEP les études génétiques familiales permettent d'exclure une simple transmission Mendélienne, qu'elle soit autosomale ou liée au sexe. Malgré que le génome humain soit loin d'avoir encore été entièrement décrypté, on pense aujourd'hui que le développement d'une SEP n'est pas liée à l'existence d'un gène pathologique précis, comme dans la maladie de Duchenne (myopathie) ou la mucoviscidose. Tout au plus pourrait-on imaginer l'association de deux gènes s'exprimant chez des individus homozygotes pour un caractère récessif, porteurs également d'un caractère dominant lié à l'X. Encore faudrait-il que ce caractère ne s'exprime cliniquement que très rarement (faible pénétrance). Il semble que l'on doive donc abandonner l'espoir de trouver un jour "le gène" de la SEP et plutôt s'orienter vers l'association de divers gènes déterminant le fonctionnement de certains mécanismes biologiques (immunitaires notamment), dont la convergence constitue pour un individu une susceptibilité plus ou moins prononcée à développer la SEP. Elle appartient donc au groupe des "maladies à hérédité complexe".

Programmation génétique des anomalies immunitaires

Quatre structures protéiques pourraient être concernées : le complexe majeur d'histocompatibilité, le récepteur cellulaire des lymphocytes T, les immunoglobulines (c'est-à-dire les anticorps) et la protéine basique myélinique (antigène potentiel).

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)

Parmi ces mécanismes le CMH est certainement un candidat sérieux puisqu'il permet au système immunitaire de différencier le soi du non-soi. On sait également que la synthèse des nombreuses protéines qui le composent est programmée par un ensemble de 4 gènes situés sur le chromosome 6, dont les combinaisons des nombreux sous-groupes constituent la carte d'identité tissulaire d'un individu.

Depuis 20 ans, on tente donc d'établir une corrélation entre la SEP et certains groupes HLA. Les premières observations ont montré une association plus fréquente avec les groupes HLA A3, B7, DR2 et DW2. Des études récentes utilisant des techniques de biologie moléculaire plus précises ont permis de restreindre cette association aux groupes DR2 et DQ6.

On considère actuellement que certains gènes de ces deux groupes sont liés à la susceptibilité de développer la SEP, sans pouvoir jusqu'à présent préciser le ou les gènes responsables. Cette association ne semble pas liée à l'existence de la maladie mais à des anomalies du système immunitaire qui, on le sait, est programmé par les gènes du groupe D. Il faut noter que cette prédisposition à la SEP est associée à des gènes différents en fonction des populations : DR2 pour les Européens, DR4 en Sardaigne, DRW6 au Japon et au Mexique. Une corrélation entre le groupe HLA et certaines formes de la maladie a également été suggérée. C'est ainsi que les formes progressives d'emblée seraient associées non seulement aux groupes DR2 DQ6 mais aussi aux groupes DR3 DQ2.

Enfin certains ont émis l'hypothèse qu'il existerait des gènes protecteurs vis-à-vis de la SEP, comme cela a été observé dans d'autres affections immunitaires (diabète). Il n'existe que peu de recherches dans ce domaine dont les résultats sont très variables en fonction des populations étudiées.

Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)

On sait que des lymphocytes T spécifiquement dirigés contre la protéine basique myélinique (PBM) peuvent être isolés du sang de patients SEP mais également de sujets sains. Toutefois ils sont nettement plus nombreux dans la SEP et, contrairement aux sujets normaux, ils sont fréquemment "activés", prêts à identifier la PBM.

Cette identification se fait au niveau de deux genres de récepteurs appelés a-b et g-d, dont les plus étudiés jusqu'à présent sont les a-b. Les récepteurs a et b sont divisés en "régions" dont les plus importantes sont les régions variables (Va et Vb), chacune étant subdivisée en sous-régions : Va6, Vb14 etc...

Dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), qui est le modèle animal de maladie immunitaire cérébrale qui se rapproche le plus de la SEP, la reconnaissance de l'antigène est limitée (restriction) à une ou deux sous-régions qui sont les mêmes chez tous les animaux d'une même race. Ces structures moléculaires étant des protéines, il est possible de fabriquer des anticorps spécifiques pour les neutraliser et leur injection permet de prévenir l'apparition de l'EAE. En théorie ce pourrait donc être une approche thérapeutique de la SEP.

Les résultats de nombreuses recherches dans des familles où existent plusieurs cas de SEP (familles multiplex) ainsi que des comparaisons entre sujets normaux et malades SEP sont contradictoires. L'opinion actuelle est que, si le système immunitaire fait certainement usage des régions Va et Vb, ces régions varient d'un individu à l'autre (polymorphisme). On n'observe donc pas la même restriction que chez l'animal.

Des études avec des sondes génétiques donnent également des résultats contradictoires. Certaines mettent en évidence une corrélation entre des gènes déterminant la structure du TCR et l'existence d'une SEP, d'autres pas.

Dans l'ensemble, on considère aujourd'hui que le TCR joue un rôle dans la SEP mais que, contrairement à ce qui se passe chez l'animal, il n'existe pas de "restriction" dans l'usage de certaines régions, ce qui risque de compromettre nos essais thérapeutiques dans ce domaine.

Les immunoglobulines (IgG)

On connaît encore mal le rôle et même parfois la nature des nombreux anticorps (IgG) fabriqués dans la SEP, mais ils interviennent certainement dans l'évolution de la maladie. Divers travaux ont notamment démontré que certaines sous-classes d'IgG (notamment les chaînes lourdes) étaient plus fréquemment sécrétées par les lymphocytes B (hétérogénéité restreinte) dans la SEP que chez un individu normal.

On sait que les anticorps et les antigènes forment des complexes immuns. Dans la SEP, il existe dans le sérum des complexes immuns circulants contenant des IgG spécifiques pour divers constituants de la myéline, des antigènes viraux et même pour les cellules bordant les capillaires cérébraux. Deux autres anticorps ont été récemment isolés qui paraissent plus spécifiques de la SEP, mais dont la nature n'a pas encore pu être précisée.

On a également recherché l'association éventuelle des gènes programmant ces IgG et l'existence d'une SEP. A nouveau les résultats sont discordants et ne permettent aucune conclusion. Il est probable que ces divergences s'expliquent par l'origine ethnique différente des patients, la complexité et la diversité des réponses immunitaires en fonction de chaque malade, et enfin parce que la SEP est vraisemblablement déclenchée par plusieurs antigènes.

La protéine basique myélinique (PBM)

Quoique la chose n'ait jamais été prouvée de façon formelle, de nombreux chercheurs considèrent que la PBM joue un rôle déterminant dans la SEP, représentant peut-être l'antigène responsable de toutes les réactions immunitaires aboutissant à la destruction de la myéline. La PBM jouerait un rôle important pour maintenir la stabilité de la myéline et pour enclencher les processus biochimiques de réparation après sa destruction.

Des recherches récentes tentent donc de mettre en évidence une éventuelle association entre la SEP et les différents gènes qui encodent les diverses protéines constituantes de la myéline. Jusqu'à présent certains résultats semblent intéressants, montrant une association significative entre le gène de la PBM sur le chromosome 18 et l'existence d'une SEP dans des familles multiplex. Ceci n'a cependant pas été retrouvé aux Etats-Unis et il est donc trop tôt pour conclure.

Les anomalies de ce gène pourraient concerner les capacités de réparation de la myéline et la constitution d'une structure moléculaire normale, "dissimulant" les

déterminants antigéniques au système immunitaire.

Il ressort de ces observations que la SEP n'est certainement pas une maladie héréditaire transmise génétiquement comme la myopathie. Dans cette affection, on connaît le mode de transmission ainsi que l'anomalie génétique responsable du codage de la protéine impliquée directement dans la maladie (dystrophine).

La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle plusieurs anomalies génétiques sont impliquées (polygénique). Malheureusement en dehors de cette affirmation très générale, nous ne savons pas quels sont les gènes responsables de la susceptibilité, ni quel est l'antigène à l'origine de la maladie.

Divers gènes sont certainement impliqués tels que ceux du CMH, ainsi que ceux responsables de l'encodage des IgG et de certaines protéines constitutives de la myéline. Toutefois, étant donné les corrélations très variables entre ces gènes et l'existence de la SEP, on considère qu'ils représentent une faible partie seulement de la prédisposition génétique.

Outre cette prédisposition génétique, le déclenchement d'une réaction immunitaire dirigée contre la myéline exige l'intervention d'un facteur extérieur. Un modèle animal intéressant vient d'être réalisé, qui permettra peut-être de dissocier les rôles respectifs des facteurs génétiques et extérieurs. Il s'agit d'une souris chez qui a été greffé un gène (animal transgénique) programmant la fabrication des lymphocytes T dont le TCR est spécifiquement dirigé contre la PBM. Elevées dans un milieu stérile, ces souris ne développent une EAE que si elles sont sensibilisées avec de la PBM. Mais élevées dans un milieu non-stérile, elles développent "spontanément" une EAE, montrant ainsi clairement qu'il existe dans le milieu extérieur des facteurs capables de déclencher une réaction immunitaire chez des individus génétiquement prédisposés.

Un vaste programme d'étude de la prédisposition génétique de la SEP est actuellement en cours en Europe et aux Etats-Unis, basé sur la constitution de "banques de familles". Les familles dites informatives sont celles où existent au moins deux personnes atteintes, appartenant à la même génération. Si un proche parent est également atteint, cette famille sera encore plus informative. Des informations cliniques sont ainsi recueillies de même que des prélèvements sanguins, à partir desquels est extraite l'ADN, support de l'information génétique. On estime qu'il faut au moins 60 familles multi-cas pour déceler sur les divers chromosomes les régions susceptibles de porter les gènes de prédisposition. Par la suite, il faudra encore rassembler les données de près de 500 familles pour confirmer les premiers

résultats qui semblent déjà très prometteurs.

Pour étudier l'ensemble de la molécule d'ADN, c'est-à-dire le génome entier, il faut tester environ 400 marqueurs permettant de localiser les "microsatellites" correspondants. On sait que ces derniers sont plus facilement localisables grâce à leur petite taille et à leur important polymorphisme, c'est-à-dire à la variation d'un individu à l'autre des répétitions d'associations de quelques nucléotides seulement (deux à quatre en moyenne).

Ces techniques de biologie moléculaire sont actuellement automatisées, ce qui permet un gain de temps considérable. L'interprétation des résultats est basée sur des méthodes analytiques trop complexes pour être décrites en détail. Outre la technique du "lodscore" déjà citée, elles étudient également le partage des "allèles" identiques, c'est-à-dire des gènes situés en regard l'un de l'autre sur deux chromosomes d'une même paire. Ce partage peut être étudié lorsqu'il se produit par descendance d'une génération à l'autre, et permet alors une analyse indépendante de chaque locus. Lorsqu'il se présente parmi les membres atteints d'une même famille (même génération), son étude est techniquement plus aisée. Elle est particulièrement efficace pour définir une région de prédisposition mais ne permet qu'une estimation imprécise de la distance entre le microsatellite identifié et le gène de prédisposition.

Des informations importantes concernant les gènes de prédisposition de la SEP seront certainement disponibles avant le XXI^e siècle et permettront de mieux comprendre pourquoi la SEP se déclenche chez un individu plutôt qu'un autre et peut-être de neutraliser cette prédisposition.