



La génétique :

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. C'est une maladie multifactorielle : plusieurs facteurs, combinés entre eux, sont nécessaires à son déclenchement. Cependant il existe certainement un terrain génétique de plus forte susceptibilité à la maladie.

Plusieurs arguments sont en faveur de cette prédisposition génétique :

Les études épidémiologiques montrent que la SEP se répartie selon un gradient Nord-Sud dans le monde et que certaines populations sont plus touchées que d'autres ; plusieurs cas dans une même famille sont observés, mais ces cas de SEP « familiales » sont rares ; les études sur les vrais jumeaux (leur patrimoine génétique est identique) montrent que lorsque l'un est atteint, l'autre l'est aussi dans 30 % des cas, alors que pour de faux jumeaux (génétiquement proches mais non identiques), ce risque est inférieur à 5%. Lorsqu'un individu est malade, le risque pour un apparenté (enfant ou frère et sœur) de développer la maladie est de l'ordre de 3 à 5% (contre 0,1 % pour la population générale).

Les gènes sont certes en cause, mais visiblement intriqués avec des facteurs de l'environnement. Il est donc difficile de définir la notion de « susceptibilité génétique » de façon simple, car il faut prendre note de plusieurs observations :

les études de transmission dans les familles atteintes montrent qu'il existe plusieurs gènes prédisposant. C'est l'interaction entre tous ces gènes qui déclenche la maladie ;

la SEP n'est pas une maladie homogène : il existe les formes rémittentes, les formes progressives, celles à évolution rapide et celles qui restent bénignes. Ces différents aspects de la maladie suggèrent que des gènes différents pourraient contrôler non seulement la forme, mais aussi l'évolution clinique de la maladie ;

des facteurs environnementaux semblent contribuer au déclenchement de la maladie. Ainsi, même une personne ayant les gènes de prédisposition, ne développera pas la maladie si elle n'est pas en contact avec ces éléments « favorisant » de l'environnement.

Dans les années 1970, des chercheurs français ont montré que certains gènes du « complexe majeur d'histocompatibilité » (groupe HLA), situés sur le chromosome 6, étaient associés plus fréquemment à la SEP. Ce groupe HLA contient un ensemble de gènes qui régule la réponse du système immunitaire. Ces gènes sont très différents d'un individu à l'autre dans la population générale et constituent une sorte de carte d'identité biologique. Parmi tous ces gènes, un en particulier, HLA DR15 est associé à la maladie. C'est-à-dire que ce gène augmente la probabilité pour une personne de développer la maladie lorsqu'elle est exposée aux facteurs environnementaux associés à la SEP. Cependant, ce groupe ne représente que 20% de la prédisposition génétique à la SEP.

En juillet 2007, des travaux scientifiques mettaient en évidence certaines anomalies des gènes codant pour des récepteurs à l'interleukine 2 et l'interleukine 7 (médiateurs chimiques du système immunitaire). Ces 2 gènes interviennent dans la régulation fonctionnelle des cellules immunitaires lors de l'attaque inflammatoire. Ces interleukines sont associées à un type particulier de cellules T (les cellules T régulatrices) capables de diminuer l'attaque immunitaire. Des variations minimales de la séquence de ces gènes entraîneraient un risque accru de 20 à 30 % de développer une SEP.

Depuis, plusieurs autres gènes ont été identifiés, tels que CLEC16A (présent dans les lymphocytes B et les cellules T natural killer), CD58 (intervient dans l'expression des lymphocytes T) et VAV1 (joue un rôle majeur dans le développement et l'activation des lymphocytes T).

Néanmoins, il reste près de 50% de la composante génétique à découvrir.

Pour avancer plusieurs stratégies s'offrent aux équipes de recherche qui, en général, utilisent ces approches de façon complémentaire :

la stratégie dite "de gène candidat". Vu les connaissances acquises sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la maladie, les chercheurs émettent l'hypothèse qu'un gène donné, vu sa fonction, pourrait jouer un rôle. Par une approche statistique, ils analysent la fréquence et la transmission du gène parmi les familles de patients afin de déterminer si ce gène intervient dans la pathologie ;

la stratégie dite de "criblage anonyme" consiste à tester l'ensemble du génome humain, en utilisant des « marqueurs génétiques ». La transmission de ces marqueurs au sein des familles est analysée statistiquement afin de déterminer si certaines régions sont impliquées dans la maladie. Ensuite, les gènes localisés dans cette région « à risque » sont testés comme des gènes candidats pour rechercher leur rôle potentiel.

Cependant, il est important de noter que, quelque soit la stratégie utilisée, ce travail n'est possible qu'avec la participation des familles de malades qui acceptent de réaliser un prélèvement sanguin. Les prélèvements sont et demeurent anonymes et les patients ne peuvent en obtenir un bénéfice personnel. Plus les banques d'ADN sont importantes, plus les résultats obtenus seront importants.

Les travaux sur la susceptibilité génétique à la SEP se poursuivent à travers le monde et la plupart du temps avec des collaborations internationales. Plusieurs gènes candidats, en particulier ceux contrôlant la réponse immunitaire, ont déjà été étudiés et d'autres sont en cours d'analyse. Ils existeraient au total près d'une trentaine de gènes impliqués dans cette affection. L'objectif est de définir des gènes de susceptibilité qui permettront :

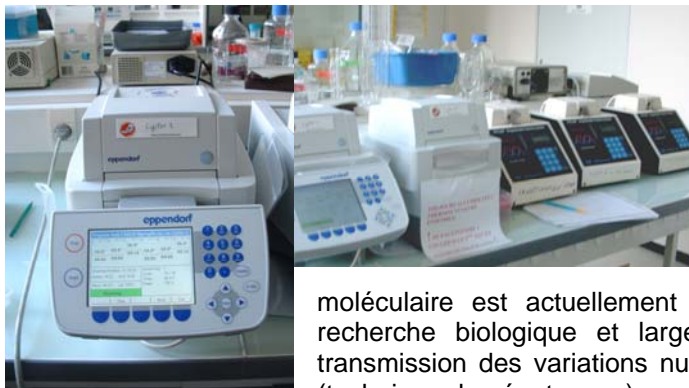
d'évaluer plus précisément le risque individuel de développer la maladie ;

de préjuger de sa forme clinique évolutive ;

de déterminer le type de traitement le plus adapté à chacun des patients ;

de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie ;

de contribuer à l'élaboration de nouveaux médicaments capables de traiter les patients.



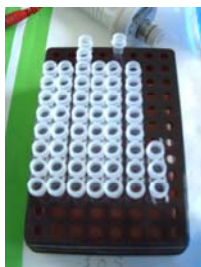
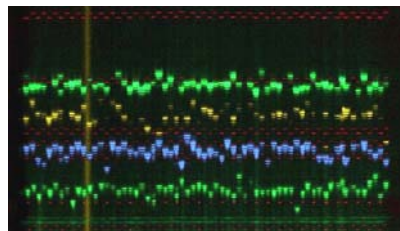
Thermocycler ou appareils dits de « PCR » pour « Polymérase Chain Reaction ».

Ce type d'appareil permet de produire en grande quantité et dans un temps court un fragment d'ADN, support de l'information génétique.

Cette technique de biologie moléculaire est actuellement utilisée dans tous les domaines de recherche biologique et largement en génétique pour étudier la transmission des variations nucléotidiques (allèle) au sein d'un gène (technique de génotypage).

Résultat d'un génotypage :

Chaque ligne verticale représente un fragment d'ADN amplifié spécifique d'un individu donné. Les bandes fluorescentes situées au même niveau horizontal représentent le même allèle.

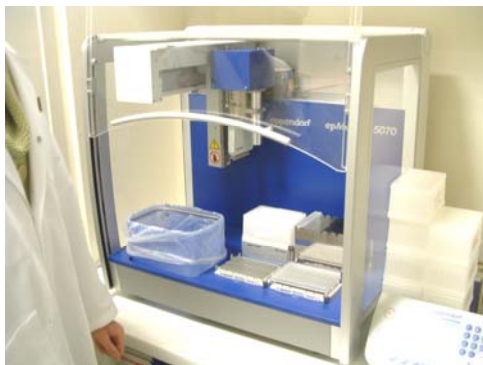


Microtubes (0.2 ml) servant à mettre les réactifs nécessaires à l'amplification de l'ADN et placés ensuite dans le Thermocycler. Ces tubes se présentent en barrette pour une plus grande facilité d'utilisation lorsque les échantillons sont

nombreux. Vient ensuite se placer dessus une « feuille plastique » autocollante permettant une fermeture étanche.

« **Armoire ADN** ». Cette armoire contient une partie de l'ADN des familles de patients participant aux études sur la recherche des gènes de susceptibilité à la SEP. Elle conserve les échantillons à +4°C pour une utilisation à court terme. D'autres échantillons sont conservés à -20°C, -80°C et dans l'azote liquide pour une conservation à plus ou moins long terme. Une lignée cellulaire est également établie pour une conservation sans limite de date. Tous les échantillons portent un numéro, dans le respect de l'anonymat des donateurs.

Les équipes impliquées dans le REFGENSEP peuvent avoir accès à ses échantillons. Pour les autres équipes une demande doit être faite auprès du coordinateur qui soumettra le projet au comité scientifique de la banque.



Automate permettant une automatisation de certaines étapes de préparation des échantillons. Cet appareil permet une répétitivité et fiabilité à grande échelle de certains « gestes routiniers ».

Electrophorèse avec gel d'agarose. Cet appareil permet de visualiser les fragments d'ADN amplifiés après migration dans un champ électrique. Les « bandes d'ADN » représentent la taille du fragment amplifié et non la composition en acides nucléiques. Elles sont visibles grâce à des substances particulières mises dans le gel et observées en condition spécifiques.



Nous remercions l'équipe « **Génétique de la SEP** », Unité INSERM U546, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, pour son accueil et la visite de son laboratoire. Cette équipe fait partie du Réseau Français d'Étude de la Génétique de la SEP, REFGENSEP, regroupant plusieurs



équipes françaises et dont le coordinateur est le Pr. Bertrand Fontaine (à gauche sur la photo).