

Tout passerait-il par les gènes ?

Les gènes sont-ils impliqués dans la sclérose en plaques ? Ils ne sont certainement pas les seuls en cause dans cette affaire mais cette maladie comporte une composante génétique. Cariona Urquhart dresse le tableau des relations existant entre sclérose en plaques et gènes

Mais pourquoi est-ce que ça tombe justement sur moi ? Est-ce que d'autres l'auront dans la famille ?

Voilà les questions que se poseront un jour tous ceux qui ont reçu leur diagnostic de sclérose en plaques. Quelle est la cause de la sclérose en plaques ? Y a-t-il quelque chose de génétique dans cette maladie ?

La science a fait des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la sclérose en plaques mais il reste encore beaucoup d'inconnues. La cause précise de la sclérose en plaques est toujours incertaine mais les recherches ont permis de montrer qu'il existe plus d'un facteur causal. La sclérose en plaques serait due à un panachage de facteurs génétiques et environnementaux.

Facteurs environnementaux

Le facteur déclenchant de la sclérose en plaques en rapport avec l'environnement pourrait être une infection par un virus spécifique. Ce pourrait être aussi une réaction à une infection par un virus banal.

Selon l'une de ces théories "virales", il y aurait parfois (parfois seulement) des attaques successives par des virus différents déclenchant la réponse auto-immune (le système immunitaire s'attaquant au "soi") caractéristique de la sclérose en plaques. A ce jour, le rôle des virus comme facteur déclenchant de la sclérose en plaques n'a pas encore été clairement démontré. La sclérose en plaques n'est pas une maladie infectieuse qui peut se transmettre comme la grippe ou la varicelle.

L'effet des facteurs environnementaux est mis en évidence par l'étonnante distribution géographique de la sclérose en plaques. Nous savons que l'incidence de la sclérose en plaques (le nombre de personnes atteintes dans la population) augmente à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. En Europe, par exemple, l'incidence est plus élevée dans les pays du Nord (Scandinavie, Allemagne et Grande-Bretagne) que dans les régions méridionales (Espagne et les pays de la Méditerranée orientale). De même la sclérose en plaques est plus fréquente en Irlande du Nord et en Écosse que dans le sud de ces deux pays.

En outre, les études effectuées sur les mouvements migratoires démontrent que le risque augmente pour les personnes nées dans des régions où l'incidence est faible se déplaçant vers des régions où l'incidence est élevée. Cette augmentation du risque ne semble pas intervenir si la personne déménage après l'âge de quinze ans ce qui suggère que l'exposition aux facteurs environnementaux durant l'enfance pourrait "prédisposer" la personne à développer la sclérose en plaques plus tard dans la vie.

L'amalgame des facteurs environnementaux et génétiques

L'environnement n'est certainement pas le seul élément en cause et, quand on étudie de plus près l'incidence de la sclérose en plaques dans certaines régions, on peut penser que les causes de la maladie sont aussi en relation avec la génétique. Par exemple, la distance par rapport à l'équateur ne permet pas d'expliquer l'incidence très faible de la sclérose en plaques au Japon (2 pour 100.000 individus) par comparaison avec l'Espagne (35 à 50 pour 100.000), deux régions se trouvant cependant approximativement à la même latitude.

En outre, si des Japonais déménagent vers des pays à haut risque, l'incidence de la sclérose en plaques s'élève parmi ces populations sans atteindre cependant celle qu'on enregistre chez d'autres immigrants. Une étude effectuée parmi les populations japonaises ayant déménagé vers les îles Hawaï montre que l'incidence de la sclérose en plaques augmente jusqu'à 7 pour cent mille sans atteindre cependant les chiffres constatés chez les populations d'origine caucasienne (34 pour 100.000). Les Japonais seraient-ils pourvus de caractéristiques génétiques les protégeant des effets du milieu ? Il existe d'autres groupes humains qui semblent posséder un effet protecteur contre la sclérose en plaques inscrit dans leurs gènes comme les Esquimaux du Canada. Pareillement il existe aussi des groupes qui semblent prédisposés plus que les autres à développer la sclérose en plaques tels que les habitants des îles Orkney.

Les risques de présenter la sclérose en plaques

Risque pour :

- la population en général : 1 pour 1000
- un enfant dont les parents ont la sclérose en plaques : 1 pour 200
- pour un jumeau homozygote ("vrais" jumeaux où l'un est atteint de sclérose en plaques) : 1 pour 3
- membres de la même fratrie (frère ou sœur) ou jumeaux hétérozygotes : 1 pour 40
- enfants adoptés dont l'un des parents a la sclérose en plaques : 1 pour 1000 (c'est-à-dire un risque équivalent à celui de la population en général)

Qu'en est-il pour les autres membres de ma famille ?

Si les scientifiques peuvent mettre en évidence des tendances selon les régions et les populations ils ne peuvent pas déterminer jusqu'à présent les raisons pour lesquelles certains individus auront la sclérose en plaques alors que d'autres pourront y échapper. Les gènes interviennent. Ceux-ci, après tout, ne sont-ils pas les "briques de l'hérédité". Les chiffres démontrent que le risque d'être atteint par la sclérose en plaques est légèrement plus élevé pour la parentèle des personnes atteintes par la maladie. Le risque le plus élevé est atteint pour des jumeaux homozygotes, viennent ensuite les frères et sœurs, les parents, les enfants et ensuite les parents au deuxième et troisième degré.

Cependant les facteurs génétiques n'expliquent pas tout. Ils expriment à quel point un individu est susceptible d'être atteint par la sclérose en plaques sous l'effet des facteurs environnementaux. En d'autres termes, en fonction de votre patrimoine génétique vous

serez plus ou moins susceptible, vulnérable, prédisposé à être atteint par la sclérose en plaques. Si les gènes étaient les seuls en cause cependant, le risque serait à 100 % identique pour des jumeaux homozygotes dont le patrimoine génétique est pareil et non pas 1 sur 3 ainsi que le montrent les statistiques.

Sclérose en plaques et génétique

Etant donné qu'il existe entre 30.000 et 100.000 gènes (qui constituent le génome humain) dans chacune des cellules du corps humain, l'espoir d'identifier les gènes en relation avec la sclérose en plaques pourrait sembler une tâche insurmontable. Cependant il existe maintenant des développements de la technique qui font pencher la balance du côté des chercheurs.

-- Tout d'abord, les outils de plus en plus sophistiqués de la biologie moléculaire permettent une étude détaillée du génome humain. Une première ébauche de la totalité du génome humain a été complétée au début de l'an 2000.

Ensuite, les familles où la sclérose en plaques est identifiée chez plusieurs de leurs membres (familles multiplex) fournissent maintenant un meilleur matériel pour des études génétiques.

Recherches sur les familles multiplex -- les études sur le « lien »

Ces dernières années, des recherches menées en divers points du monde (Grande-Bretagne, Canada, États-Unis et ailleurs) ont convergé vers une approche systématique dans la recherche de similitudes génétiques entre individus apparentés (le "lien") dans les familles multiplex (des familles où la sclérose en plaques apparaît chez plusieurs de ses membres) dans le but de découvrir les zones du génome humain qui seraient impliquées dans la susceptibilité à développer la sclérose en plaques.

On a découvert qu'un gène (le gène HLA-DR2) est certainement impliqué dans la susceptibilité à développer la sclérose en plaques. 61 % des personnes atteintes portent ce gène dans leur patrimoine génétique mais il faut reconnaître que 26 % de l'ensemble de la population de Grande-Bretagne porte également ce gène (c'est-à-dire 1,5 millions de personnes un chiffre largement supérieur au nombre de personnes atteintes par la sclérose en plaques).

Il est clair que le fait de porter le gène HLA-DR2 dans son phénotype ne signifie pas que vous aurez nécessairement la sclérose en plaques ultérieurement. Et d'autre part, on peut être atteint de la sclérose en plaques sans être porteur de ce gène. Il faut aussi noter que la présence de ce gène n'est pas que négative puisqu'il semble qu'il protège du développement de certaines formes de diabète.

Il n'y a pas qu'un seul gène impliqué dans cette maladie

On peut qualifier certaines maladies de "classiquement héréditaires" comme la chorée de Huntington ou la "cystic fibrosis". Ces maladies présentent un schéma héréditaire tout à fait évident et les individus atteints par la maladie dans une même famille peuvent être nombreux. Dans la sclérose en plaques, il n'y a pas de schéma héréditaire aussi évident et une famille présentera rarement plus de 1 ou 2 individus atteints. Ceci est dû au fait que la susceptibilité à la sclérose en plaques est répartie sur plusieurs gènes, chacun d'eux n'exerçant qu'un effet minime sur la maladie. Nos gènes se présentent par

paires (nous héritons un ensemble de gènes de chacun de nos parents). Certaines maladies se présentent lorsqu'une personne hérite d'un gène modifié dans l'une des paires et, même si le gène hérité de l'autre parent est normal la maladie se développera chez l'individu (comme dans la chorée de Huntington par exemple). Ce sont les maladies où l'un des gènes est dominant. Le risque d'avoir la maladie est alors de 1 sur 2, ce qui représente un risque très élevé.

Pour d'autres maladies, il faut que les deux gènes de la paire soient modifiés pour voir apparaître la maladie. C'est le cas de cystic fibrosis. On a alors à faire à ce qu'on appelle un gène récessif ou le risque d'avoir la maladie est de 1 sur 4.

Pour la sclérose en plaques, le risque équivalent est seulement de 1 sur 40, ce qui suppose que plusieurs gènes sont impliqués lorsque apparaît la sclérose en plaques.

La probabilité d'avoir un gène qui influence l'apparition de la sclérose en plaques dans de grandes proportions est très faible. Les gènes qui portent la susceptibilité d'avoir la sclérose en plaques n'ont qu'un effet mineur ou modeste, ce qui rend leur identification plus difficile.

Les études effectuées sur les familles multiplex démontrent qu'il y a peu de similitudes entre les divers types de sclérose en plaques apparaissant dans la même famille. En d'autres termes, il est inutile de regarder le cours pris par la maladie chez d'autres membres de la famille pour essayer de prévoir comment elle évoluera chez un parent. C'est ce qui a introduit l'idée que deux types de facteurs génétiques peuvent entrer en jeu : celui qui prédispose un individu à développer la sclérose en plaques et celui qui détermine le cours ultérieur pris par la maladie.

Étude mettant en jeu de plus larges échantillons de population -- les études d'association.

Les familles multiplexes sont peu nombreuses ce qui signifie que le matériel sur lequel on peut travailler est limité. De plus comme l'effet des "gènes de la sclérose en plaques" est plus faible que prévu, il n'a pas été facile de les détecter. Les recherches ont été élargies de manière à comparer le matériel génétique des gens atteints de sclérose en plaques avec celui des personnes indemnes. Les deux groupes étant choisis parmi les populations générales.

L'avantage de cette approche plus fine est lié aux populations beaucoup plus larges impliqués dans l'étude -- il faut se souvenir que 80 % des individus atteints de sclérose en plaques proviennent de famille qui ne connaissaient pas cette maladie antérieurement. Ces études "d'association", comme on les appelle, permettent d'établir des différences sur de larges échantillons de population.

Plusieurs groupes répartis en Europe et en Australie collaborent sur un projet appelé GAMES (The Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in EuropeanS) sous la direction du groupe de recherches de Cambridge mené par le professeur Alastair Compston. On espère que la cartographie du génome humain viendra épauler cette recherche et, en ce qui concerne la Grande-Bretagne, le Medical Research Council mettra sur pied une banque de données du matériel génétique de la population générale comparer à celui des personnes atteintes de sclérose en plaques de ou d'autres maladies.

Comment les recherches sur la génétique viendront épauler les recherches sur la sclérose en plaques

En identifiant les gènes nous en saurons plus sur les processus impliqués dans la maladie. Comme le produit final d'un gène est une protéine, dès que le gène est identifié, il sera possible de découvrir les protéines produites et, de là, des thérapies possibles. Éventuellement, s'il était possible d'identifier les individus susceptibles d'avoir la sclérose en plaques, nous pourrions même empêcher son apparition.

Extrait de MS Matters Nov/Déc 2000
Traduction et adaptation de
Henri GOETHALS

