

Une prédisposition à la SEP?

Sclérose en plaques et

Texte: Dr Yvonne Nägelin, Polyclinique de neurologie et neurochirurgie, Hôpital Universitaire de Bâle
Pr. Ludwig Kappos, Président du Conseil médical de la Société SEP, directeur de la Polyclinique de neurologie et neurochirurgie, Hôpital Universitaire de Bâle
Photo: Annemarie Bürgli, relations publiques & recherche de fonds

On sait aujourd'hui que la sclérose en plaques est liée à une réaction auto-immune, autrement dit une agression de l'organisme par son propre système immunitaire. Ce que l'on ne connaît pas, ce sont les causes de ce phénomène. Quel est le rôle des gènes dans la sclérose en plaques?

Certains indices suggèrent que l'apparition de la sclérose en plaques pourrait être liée à l'interaction d'une prédisposition génétique et de facteurs liés à l'environnement. Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une maladie héréditaire, on retrouve chez les patients atteints une «prédisposition à la SEP» accrue, inscrite dans le patrimoine génétique.

Des indices d'une composante génétique

La fréquence de la sclérose en plaques est très différente parmi les diverses populations du globe. Dans certaines régions d'Angleterre, on compte plus de 250 cas de SEP pour 100 000 habitants, alors qu'il y en a moins de 5 pour 100 000 au Japon. Les jumeaux génétiquement identiques (univitelins) ne sont atteints tous les deux par la maladie que dans 30% des cas, et 4% seulement pour les jumeaux bivitellins, qui ne sont pas plus proches génétiquement que des frères et sœurs «normaux». En Europe centrale et septentrionale, les personnes ayant des cas de SEP dans leur famille au premier degré (enfants, parents, fratrie) ont un risque dix fois plus élevé que le reste de la population (1 à 3 pour 100, contre 1 pour 1000). Un tel niveau de probabilité n'interdit cependant pas encore d'avoir des enfants.

Différents indices suggèrent donc une influence génétique sur l'apparition de la sclérose en plaques. Cependant, le fait que les jumeaux génétiquement identiques ne soient atteints tous les

deux que dans un tiers des cas indique qu'il existe aussi d'autres facteurs non génétiques importants.

Depuis quelques années, la biotechnologie a contribué à mieux connaître les composantes génétiques de diverses maladies. Un gène unique a ainsi pu être identifié comme la cause de certaines pathologies musculaires ou métaboliques comme la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose ou la chorée de Huntington. Dans de tels cas, un seul gène défectueux parmi les milliers que compte le génome entraîne l'apparition de la maladie. En revanche, des recherches intensives n'ont pas permis d'identifier un gène unique qui serait responsable de la sclérose en plaques. Au contraire, plusieurs gènes hérités, indépendamment les uns des autres, contribuent à augmenter le risque de SEP. Certains de ces gènes sont importants pour la régulation de l'immunité, d'autres pour le développement et la sensibilité à la maladie des différentes parties du système nerveux central. Il a été démontré que certains gènes jouent un rôle protecteur ou, au contraire, accroissent la probabilité de certaines formes d'évolution ou de tel ou tel tableau symptomatique. D'autres gènes, aussi, sont en cause, dont nous ne connaissons pas encore le rôle.

Les nouvelles méthodes de la recherche génétique

Le décodage complet du génome (patrimoine génétique) humain a permis à la recherche en génétique de faire d'énormes progrès.

Des milliers d'informations sur la composition des gènes et leur expression dans les processus métaboliques ont alors été recueillies de façon très efficace. L'étude fonctionnelle des gènes (génomique) utilise en particulier les «gene chips» ou «micropuces à ADN» sur lesquelles on dépose, par exemple, des globules blancs tirés d'un échantillon de sang et préparés. Ces cellules contiennent plusieurs milliers de gènes. L'activité ou les produits de ceux-ci peuvent être mis en évidence par des colorations. Ainsi, les gènes sont rouges lorsque leur activité est augmentée, jaunes lorsqu'elle est normale, bleus ou verts lorsqu'ils sont peu actifs. Cette technique permet de comparer simultanément l'activité de plusieurs milliers de gènes de patients atteints de sclérose en plaques avec celle des gènes de témoins, dans le cadre d'une recherche ouverte (dépistage) ou pour la recherche de gènes précis.

Qu'est-ce qu'un candidat?

La recherche a identifié plusieurs gènes appelé «candidats». Ce sont des gènes que l'on trouve associés à un risque accru de sclérose en plaques ou à certaines formes d'expression de la maladie, et cela avec une fréquence que l'on ne peut expliquer par le hasard. De nouvelles études sont toutefois nécessaires pour confirmer cette piste. L'étape suivante, et elle sera pas facile, sera de déterminer le rôle précis des gènes candidats dans l'apparition de la sclérose en plaques.

génétiq

De nombreuses questions non résolues

Ces études permettront-elles de définir plus précisément le risque de développer une sclérose en plaques ou de la transmettre à ses descendants?

Si l'on pouvait définir «l'hérédité» ou la «prédisposition», on pourrait mettre en place plus tôt des traitements préventifs et ainsi mieux agir sur la maladie, voire l'empêcher. Si l'on savait quels gènes participent à l'apparition de la sclérose en plaques, il serait peut-être possible de corriger le défaut génétique: des tentatives sont déjà en cours pour certaines affections génétiquement bien caractérisées comme la myopathie de Duchenne ou la mucoviscidose. Si l'on connaissait l'activité de certains gènes, et ainsi les processus spécifiques de la sclérose en plaques dans l'organisme, on pourrait développer de nouveaux médicaments ou utiliser ceux qui existent de manière plus ciblée. Il est possible aussi que la tolérabilité et l'efficacité des médicaments soient influencées par des facteurs génétiques. Si l'on pouvait le savoir à l'avance, on pourrait définir des traitements mieux adaptés à chaque sujet.

La Suisse dans la recherche internationale

Face à la complexité de la sclérose en plaques, à ses multiples formes et à ses facteurs génétiques, seule une recherche étendue et bien coordonnée permettra d'aller plus loin. Les chercheurs s'unissent donc dans le cadre d'études internationales et intercontinentales. Pour sa part, le groupe de recherches sur la sclérose en plaques de la Clinique de neurologie de l'Hôpital Universitaire de Bâle est à l'origine de deux projets internationaux.

Une étude est en cours avec les groupes de recherches sur la sclérose en plaques de l'Université de San Francisco et de l'Université Libre d'Amsterdam. Le recrutement d'un millier de patients atteints de sclérose en plaques a débuté vers la mi-2004. Ces sujets devront fournir deux fois, à intervalles de douze mois, de petites quantités de sang qui seront utilisées pour des études génétiques et génomiques. Les résultats de ces analyses seront comparés aux observations cliniques et aux images IRM. Les groupes témoins sont composés de sujets en bonne santé et de parents des patients. On espère pouvoir ainsi identifier des schémas qui aideraient à mieux comprendre la maladie et son traitement, tout en permettant, par ailleurs, de mieux distinguer les différentes formes d'évolution.

Dans la deuxième étude, les patients atteints de SEP sont examinés *avant* et *pendant deux ans* au cours d'un traitement à l'interféron. Le bilan clinique habituel sera couplé à l'imagerie par résonance magnétique, mais aussi à des analyses génétiques et génomiques. Il s'agit de comprendre comment l'interféron agit et s'il existe des caractéristiques pouvant identifier les patients qui réagissent bien ou mal (effets secondaires) au traitement.

Vers l'homme transparent?

Tout recueil d'informations sur les caractéristiques génétiques impose de s'interroger sur les abus possibles. Par exemple, les assureurs ou les employeurs pourraient-ils un jour réclamer le profil génétique des assurés ou des demandeurs d'emploi? Qui déciderait quels gènes sont importants pour telle ou telle activité professionnelle, ou pour souscrire une assurance? Il incombe au

pouvoir politique de définir les règles qui empêcheront les abus. Dans les deux études auxquelles nous participons, les données génétiques sont relevées et enregistrées séparément des informations cliniques. Au moment de l'interprétation des différentes données, celles-ci sont associées de façon anonyme, sous une forme codée qui n'est pas déchiffrable par les tiers ni par les participants à l'étude.

Perspectives

On ne peut qu'espérer que les études que nous avons décrites ici nous rapprocheront d'une médecine personnalisée, dans laquelle les médicaments seraient spécialement adaptés au stade de la maladie et aux caractéristiques individuelles de chaque patient. Mais nous avons encore fort à faire pour y parvenir! ■

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une maladie héréditaire, on retrouve chez les patients atteints une «prédisposition à la SEP» accrue, inscrite dans le patrimoine génétique.

