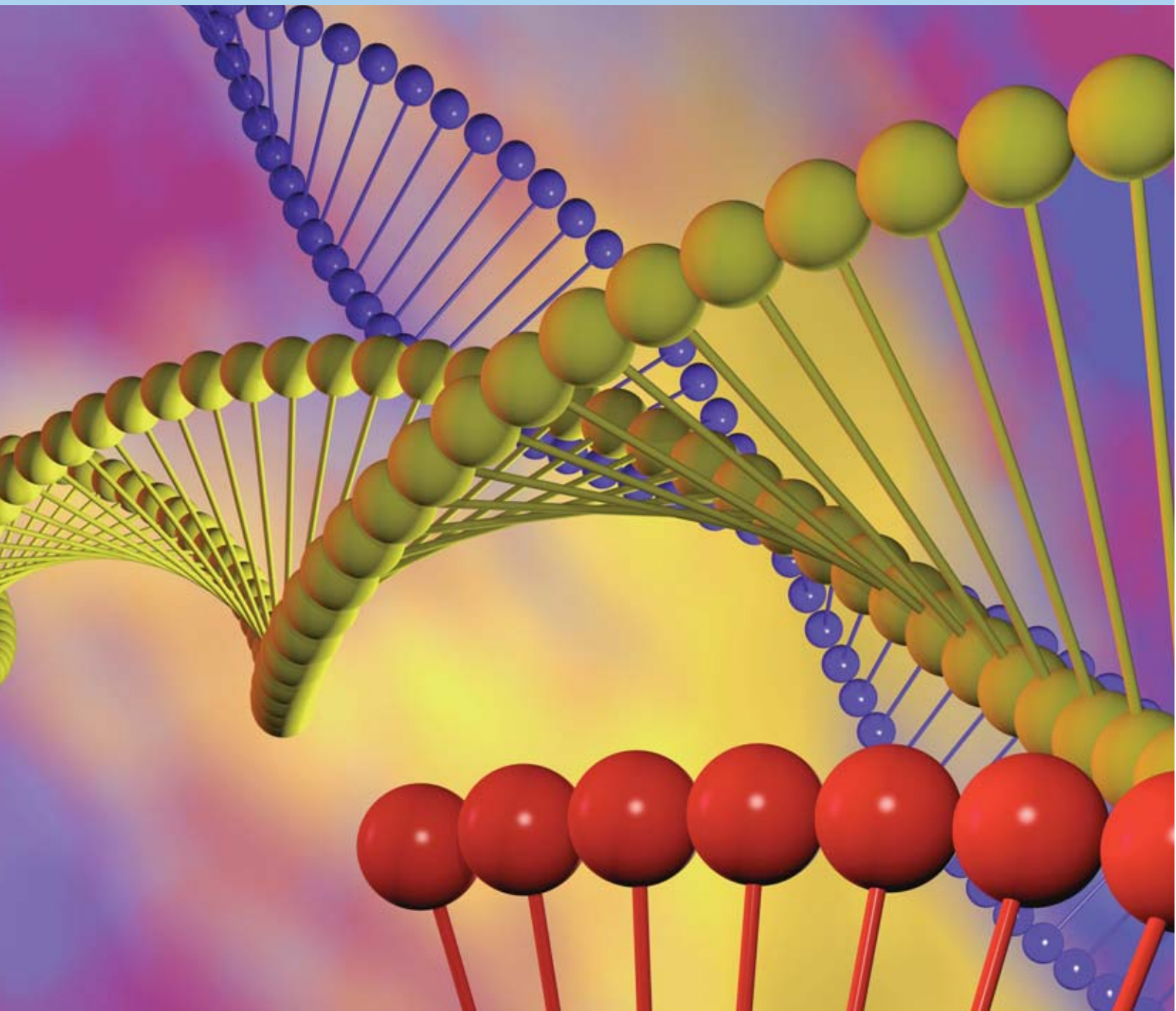


# MS *in focus*

Numéro 8 • 2006

- **Aspects génétiques et héréditaires de la SEP**



multiple sclerosis  
international federation

## Comité de rédaction

### Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF)

La MSIF est à la tête du mouvement international de lutte contre la sclérose en plaques en stimulant la recherche visant à comprendre et à traiter la SEP et en améliorant la qualité de vie des personnes affectées par la SEP. Pour entreprendre cette mission, la MSIF se sert de sa collaboration unique avec les associations nationales de lutte contre la sclérose en plaques, les professionnels de la santé et la communauté scientifique internationale.

Nos objectifs sont de:

- Soutenir le développement de sociétés nationales de SEP efficaces
- Communiquer la connaissance, l'expérience et les informations au sujet de la SEP
- Défendre mondialement la cause de la communauté internationale de lutte contre la SEP
- Encourager et faciliter la coopération et la collaboration Internationale de la recherche afin de comprendre, de traiter et de guérir la SEP.

#### Conçu et produit par

Cambridge Publishers Ltd  
275 Newmarket Road  
Cambridge  
CB5 8JE  
Royaume-Uni  
+44 (0)1223 477411  
info@cpl.biz  
www.cpl.biz

ISSN1478467x

© MSIF

**Directrice technique** Nancy Holland, EdD, RN, MSCN, Vice-président, Clinical Programs and Professional Resource Centre, Société nationale de la sclérose en plaques, USA.

**Rédacteur en chef et chef de projet** Michele Messmer Uccelli, BA, MSCS, Department of Social and Health Research, Société italienne de la sclérose en plaques, Gènes, Italie.

**Directeurs de la rédaction** Cecilia Neher, MBA et Lucy Hurst BA, MRRP, Directeur de l'information et de la communication, Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF).

**Membre du comité responsable de la MSIF** Prof Dr Jürg Kesselring, Directeur du service de neurologie, Rehabilitation Centre, Valens, Suisse.

#### Membres du comité de rédaction

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directeur médical, The Nerve Centre, MS Australia (NSW/VIC)

**Membre du comité de reporting de la MSIF** Prof Dr Jürg Kesselring, Président du comité scientifique et médical international de la MSIF, Chef du département de neurologie, Centre de réadaptation, Valens, Suisse.

#### Membres du comité de rédaction

Guy Ganty, Directeur du service de pathologie discours-langage, National Multiple Sclerosis Centre, Melsbroek, Belgique.

Katrin Gross-Paju, PhD, Estonian Multiple Sclerosis Centre, West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonie.

Marco Heerings, RN, MA, MSCN, Infirmier praticien, Groningen University Hospital, Groningen, Pays-Bas.

Kaye Hooper, BA, RN, RM, MPH, MSCN, Infirmière-conseil, USA/Australie.

Martha King, Directeur de publication, Société nationale de la sclérose en plaques, USA.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directeur médical, The Nerve Centre, Société nationale de la sclérose en plaques, Victoria, Australie.

Chloe Neild, BSc, MSc, Responsable des publications, Société nationale de la sclérose en plaques, Grande-Bretagne et Irlande du nord.

Elsa Teilimo, RN, Linguiste UN, Représentante finlandaise, Membre du comité international des personnes atteintes de SEP.

## Lettre de la rédaction



L'année dernière, le comité de rédaction de *MS in focus* a pris l'importante décision de consacrer un numéro du magazine à la génétique. Les gènes et la SEP forment un sujet complexe mais cela concerne de nombreuses personnes atteintes de SEP et leur famille.

Bien que l'histoire complète du rôle de la génétique dans la SEP n'ait pas encore été découverte, les chercheurs ont énormément progressé au cours des dernières années. Ces progrès sont présentés ici, dans un format qui devrait répondre aux questions fondamentales relatives à la SEP, aux gènes et aux facteurs génétiques.

Pour réaliser ce numéro, nous avons fait appel à certains des généticiens spécialisés dans la SEP parmi les plus réputés au monde. Ils ont collaboré en vue de dresser un tableau complet de l'état actuel des connaissances et de la direction dans laquelle ces connaissances nous entraînent. Ceci étant posé, nous espérons que vous apprécierez le fait que cela n'a pas été un mince exploit de combiner les expertises des principaux groupes de recherche du monde entier. En réalité, c'est la première fois qu'une telle combinaison d'expertises est réalisée ! Le professeur Alastair Compston, de l'université de Cambridge, a activement participé à la réalisation de ce numéro de *MS in focus*, et nous le remercions sincèrement de nous avoir aidés à clarifier les questions que nous souhaitions traiter, mais aussi à identifier les experts que nous avons invités à participer. Sans la collaboration du professeur Compston, nous n'aurions jamais pu venir à bout d'une tâche aussi complexe. Par ailleurs, je souhaite remercier, au nom du comité de rédaction, les auteurs qui, malgré leurs nombreux engagements, ont accepté de participer à ce numéro très important de notre magazine.

Enfin, nous considérons que le sujet des gènes et de la SEP est extrêmement complexe et c'est pourquoi nous proposons un glossaire en page 27 qui permettra aux lecteurs de mieux appréhender les informations fournies dans ce numéro. Nous espérons que vous le trouverez utile.

Tous vos commentaires seront les bienvenus.

**Michele Messmer Uccelli**, Editor

## Sommaire

Introduction aux gènes et à la SEP	4
Comprendre la génétique de la SEP	7
Les défis de l'étude des gènes	10
Progrès réalisés dans la génétique et la SEP	11
Gènes, SEP et familles	13
Études génétiques sur la SEP infantile	16
Participer à une étude génétique sur la SEP	17
Influence géographique: génétique de la SEP au Japon	19
Résultats du sondage en ligne	20
Réponses à vos questions	22
Entretien avec le professeur Maria Giovanna Marrosu	23
Bibliographie	25
Terminologie génétique utile	27

Le prochain numéro de *MS in focus* portera sur les soins et la SEP.

## Éditorial

Le contenu de *MS in focus* est fondé sur les compétences et l'expérience professionnelles. La rédaction et les auteurs s'efforcent d'apporter des informations pertinentes et à jour. Les informations apportées par *MS in focus* ne sont pas destinées à remplacer les conseils, la prescription ou la recommandation d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Pour obtenir des informations spécifiques, personnalisées, consultez votre prestataire de soins. La MSIF n'accorde pas d'agrément, ne fait pas la promotion ou ne recommande pas des produits ou des services spécifiques, mais elle fournit des informations dans le but d'aider les personnes à prendre leurs propres décisions.

# Introduction aux g

Alastair Compston, département des neurosciences cliniques, université de Cambridge, Royaume-Uni

Pourquoi moi? Toute personne atteinte de SEP doit souvent se demander quels facteurs non identifiés font que la maladie touche une personne et pas une autre, un groupe de personnes et pas un autre ou bien une région du monde et pas une autre. La réponse se trouve dans la constitution génétique des individus et de groupes ethniques particuliers. Mais quels sont ces gènes, comment fonctionnent-ils et peuvent-ils être réparés?

Ces questions et bien d'autres sont abordées dans ce numéro de *MS in focus*, dans lequel des représentants des plus grandes équipes de recherche internationales expliquent en quoi la base génétique de la prédisposition à la SEP est importante, comment ces connaissances sont collectées aux quatre coins du monde, ce qu'il reste à apprendre et ce que ces connaissances représentent pour les personnes atteintes de la maladie. ?

Près d'une personne sur cinq (soit 20%) atteinte de SEP compte un membre de sa famille également atteint. Étant donné qu'à peine une personne sur 500 (2‰) est touchée par la SEP, ce taux est trop élevé pour être le fruit du hasard. Tout semble indiquer que le risque est accru pour un parent proche plutôt que pour un ami d'enfance. Heureusement, le risque réel encouru par un proche reste plutôt faible. Alors pourquoi prendre la peine d'éclaircir l'aspect génétique?

Savoir pourquoi certaines personnes sont plus exposées à la maladie que d'autres ne permet rien de résoudre instantanément le problème, mais cela devrait fournir des indices permettant de comprendre ce qui arrive au cerveau et à la moelle épinière des personnes atteintes de SEP. Jusqu'à récemment, il était extrêmement difficile d'essayer



*Tubes à essais contenant le génome humain dans sa globalité. Ces tubes contiennent tout l'ADN trouvé dans une cellule humaine et peuvent donc être appelés une banque de gènes humains. Les banques de gènes ont été communément utilisées pour alimenter le projet du génome humain.*

d'identifier les gènes de prédisposition. Désormais, grâce aux progrès technologiques, le problème peut être abordé de manière systématique, avec de

# gènes et à la SEP



bonnes chances d'élucider la question.

Les gènes sont des codes ou des messages qui déterminent toutes les caractéristiques qui font qu'une personne est différente d'une autre. Ils fonctionnent seuls ou par groupes. Par le biais d'une séquence complexe d'événements, ces codes génétiques sont convertis en protéines qui constituent toutes les cellules et tous les tissus. La plupart de ces gènes varient d'une personne à

l'autre. Certains gènes sont défectueux et produisent des protéines défectueuses, mais on pense que ce n'est pas le cas pour la SEP: ainsi, l'idée est que les individus touchés présentent de légères variations, appelées polymorphismes, qui sont des gènes parfaitement sains mais qui, par hasard, sont peu compatibles entre eux, ce qui altère subtilement le fonctionnement des cellules, en particulier celles qui constituent le système immunitaire, le cerveau et la moelle épinière.

Lorsque cet assortiment de gènes peu compatibles est réuni par hasard dans le génome (ensemble d'ADN complet) d'un individu, on peut être amené à penser que certains de ces facteurs ou l'ensemble peuvent être partagés au sein des familles par le biais des mécanismes normaux de la transmission des caractères héréditaires. En d'autres termes, si un gène particulier contribue à la SEP et que deux personnes d'une même famille déclarent la maladie, il est probable que ces deux individus ont hérité de la même partie à risque du génome. Les effets génétiques peuvent également être mis en évidence en comparant des personnes atteintes de la SEP et des individus sans lien de parenté non atteints.

Ce numéro de *MS in focus* explique comment des scientifiques ont travaillé avec des personnes atteintes de SEP, en particulier celles ayant un passé familial en la matière, dans l'optique d'identifier et de cartographier les gènes qui accroissent la prédisposition. Les progrès ont été lents pour différentes raisons, et de nombreuses questions attendent toujours une réponse. Dans quelle direction orienter les recherches et comment les organiser? Avant l'existence de la recherche consacrée à l'étude globale du génome humain (HGP: Human Genome Project), il semblait logique de se focaliser sur des gènes plausibles parmi une liste sans cesse croissante de gènes déjà identifiés. Le domaine de conjecture ne s'est guère révélé concluant, même si cette approche a permis d'identifier que le HLA (également appelé

«complexe majeur d'histocompatibilité» ou CMH) contient un (probablement le plus important) gène de prédisposition à la SEP. Les protéines HLA sont présentes à la surface de toutes les cellules somatiques. Elles servent de signal pour le système immunitaire, leur rôle étant de confirmer que la cellule fait partie du corps et ne doit pas être attaquée.

Désormais, le HGP offre une bien meilleure opportunité de progresser. Ce projet a identifié et cartographié chacun des 30 000 gènes que nous possédons tous et a lancé le processus de caractérisation des différences qui existent entre les individus, de telle sorte qu'on peut envisager une recherche systématique. On peut se sentir dépassé par la quantité d'informations issues des techniques modernes d'analyse des données, mais les méthodes d'analyse de ces données qui doivent permettre d'avoir une vue d'ensemble sont aussi en cours d'élaboration.

Qui peut être le plus utile dans le cadre de ces recherches? Il a fallu décider si les réponses seraient plus rapides en travaillant avec des familles présentant plusieurs cas de SEP ou en se concentrant sur des personnes atteintes de la maladie, quels que soient leurs antécédents familiaux. Chaque approche peut être utile, chacune à sa manière.

Une fois identifiés, les gènes peuvent-ils être réparés? Il est impossible de concevoir une thérapie génique visant à insérer un tout nouvel ensemble de «meilleurs» polymorphismes. Dans tous les cas, ce sont des gènes sains qui font probablement un excellent travail par ailleurs.

Cette maladie est-elle causée par les seuls gènes à risque? Assurément pas: ce sont des structures parfaitement saines et la prédisposition, ou le risque, découle simplement du fait qu'un événement déclenche les effets de ces gènes. Les déclencheurs, probablement quelque chose d'environnemental comme un virus, sont ce qui lance le processus de la maladie.

Parfois, la notion de risque génétique implique une responsabilité. D'où viennent ces gènes? Les origines de la SEP sont obscures mais elle semble plus fréquente parmi les populations d'Europe du



*James D Watson et Francis Crick ont découvert la structure de l'ADN dans les années 50, ce qui leur a valu le prix Nobel en 1962. Leur travail constitue la base de l'étude globale du génome humain.*

Nord, en particulier les peuples nordiques. Les Vikings ont été accusés d'avoir diffusé les gènes qui augmentent le risque. Ils l'ont peut-être fait, mais ces gènes appartenaient probablement à leurs ancêtres et ne sont pas simplement sortis des brumes du nord.

Voici donc un mystère qui ne demande qu'à être élucidé. Au cours des prochaines années, plusieurs groupes de recherche internationaux devraient à nouveau réinvestiguer le génome humain dans l'espoir de trouver certains, si ce n'est tous les gènes qui contribuent à la prédisposition à la SEP. Ces nouvelles connaissances devraient fournir de nouvelles révélations sur les mécanismes de la maladie et peut-être nous aider à mettre en œuvre des traitements spécifiques pour les individus les plus exposés. Ces connaissances nous permettront de compléter le puzzle et rendront l'énigme de la SEP plus facile à lire, à comprendre et à résoudre.

# Comprendre la génétique de la SEP

Graeme Stewart, Westmead Hospital, Sydney et Trevor Kilpatrick, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australie

La sclérose en plaques est une maladie complexe influencée par de nombreux facteurs plutôt qu'induite par une seule cause. Les facteurs génétiques ou héréditaires sont importants, mais l'exposition environnementale joue également un rôle. Cela distingue la SEP de ce que l'on appelle les conditions génétiques « simples », la maladie étant alors due au déficit d'un simple gène. Le risque héréditaire de SEP est susceptible d'impliquer plusieurs gènes (peut-être 5 à 10) qui interagissent entre eux et avec des facteurs environnementaux. Des recherches sur la génétique de la SEP impliquent donc la recherche des gènes qui contribuent à la prédisposition et/ou à la gravité et autres aspects de la maladie. Plus récemment, les recherches génétiques ont été étendues aux variations héréditaires de réponse au traitement (pharmacogénétique).

## *Comment sait-on que les gènes jouent un rôle important dans la SEP?*

On sait depuis de nombreuses années que les parents proches d'une personne atteinte de SEP ont un risque plus élevé de déclarer la maladie et que plus ils sont proches génétiquement, plus le risque est grand. Les membres non liés d'une famille (comme un mari ou une femme) ne courent pas un risque accru, mais les enfants dont les deux parents ont la SEP courent un risque particulièrement élevé. Une vaste étude menée sur des personnes atteintes de SEP et adoptées avant l'âge d'un an démontre clairement que le risque est largement lié aux facteurs génétiques plutôt qu'à l'environnement.

Dans les années 70, la découverte d'un lien très fort entre la SEP et les gènes qui contrôlent les cellules immunitaires (appelés gènes HLA) a constitué une véritable avancée. Pour les personnes originaires du nord de l'Europe, près de 60 % de celles qui sont



Photo: courtesy of the Institute for Immunology & Allergy Research, Westmead Millennium Institute

atteintes de SEP présentent le même type de gène HLA, alors que pour le reste de la population, ce chiffre n'est que de 20 %. Cette relation entre la SEP et un marqueur génétique, entre autres associations, constitue une part importante de ce que l'on appelle la « génétique de la SEP ». Avec la carte complète des chromosomes humains fournie par le HGP et les progrès technologiques permettant le typage rapide de nombreux gènes, de nombreux groupes de recherche à travers le monde sont activement impliqués dans la recherche génétique.

## *Comment la génétique exerce-t-elle une influence?*

Les gènes contiennent des informations héritées de nos parents qui sont utilisées pour produire des protéines. Les protéines sont les composants de toutes les cellules vivantes : certaines fournissent les matériaux de construction essentiels, certaines contrôlent la transformation des sources d'énergie et des déchets, certaines sont des messagers très importants, certaines identifient et détruisent les bactéries et les virus et d'autres enfin sont des régulateurs indispensables qui contrôlent l'activité des gènes et leur capacité à produire d'autres protéines. La prédisposition à certaines maladies, en particulier à

celles qui peuvent être transmises directement d'un parent à son enfant, intervient lorsque des gènes anormaux sont copiés dans les spermatozoïdes ou les ovules, ce qui perpétue l'expression des protéines fonctionnant de façon anormale et donc la maladie héréditaire. Dans le cas de la SEP et d'autres maladies complexes, il s'agit davantage de modifications subtiles dans la structure et le fonctionnement d'une combinaison de protéines que de la mutation dévastatrice d'une seule protéine. Ces combinaisons augmentent le risque de maladie, mais elles ne sont pas la seule cause. Les facteurs environnementaux ont également un rôle à jouer.

De nombreuses protéines produites par les gènes n'exercent pas leurs effets de manière isolée, mais interviennent, avec d'autres, pour réaliser un fragment d'une route, un peu à la manière d'un rouage sur une chaîne de production. Comme dans l'industrie, il est possible de compenser un seul problème mineur, mais si une seule voie présente plusieurs déficits séquentiels ou si les voies principales et secondaires présentent des déficits, un plus grand nombre de prédispositions se font jour : de fait, il existe un effet multiplicateur. En outre, si les protéines régulatrices présentent un déficit, elles sont susceptibles d'exercer leur influence en de multiples points d'une même voie ou sur plusieurs voies.

La variabilité de la prédisposition aux maladies complexes parmi les individus est la conséquence de la diversité génétique liée à deux facteurs principaux. Tout d'abord, la constitution génétique d'un enfant est un mélange de celle fournie par chacun de ses parents. Ensuite, des sections de l'ADN des parents fournies par leurs propres parents peuvent être perméées ou « recombinaées » au moment de la formation du sperme ou des ovules, ce qui peut accroître encore la diversité. Plus d'une variation mineure dans le codage des gènes pour une protéine donnée peuvent accroître la prédisposition. En outre, différentes combinaisons de variations mineures de différents gènes, que ce soit dans une seule voie ou dans des voies en interaction, peuvent encore accroître la prédisposition. Ces influences peuvent également être exercées dans un type de cellule donné ou entre des cellules en interaction. Par exemple, ces variations peuvent intervenir dans des cellules immunitaires ou dans des cellules ciblées du cerveau et de la moelle épinière. Cela expliquerait



*Les scientifiques pensent que de faibles niveaux d'exposition au soleil pendant l'enfance peuvent influencer sur la prédisposition à la SEP.*

pourquoi aucune « signature » génétique unique ne correspond à la prédisposition à la SEP. Cela explique aussi pourquoi des maladies complexes comme la SEP ne sont généralement pas transmises directement du parent à l'enfant, mais liées au « mélange » génétique unique présent dans chaque individu.

*Pourquoi les recherches sur la génétique de la SEP sont-elles aussi développées?*

La recherche sur les gènes de la SEP est importante car leur découverte fournirait des informations essentielles sur les mécanismes biologiques qui influent sur la maladie. Cela permettrait de mieux comprendre ce qui cause la SEP et de développer de nouvelles approches de traitement et de prévention. Il existe un véritable espoir de mettre au point des tests génétiques permettant de prévoir la probabilité de





réussite (ou les effets secondaires) d'un traitement donné, ce qui permettrait de proposer à chaque personne un traitement plus personnalisé. C'est déjà le cas pour d'autres maladies, bien que cette approche n'en soit qu'à ses balbutiements.

*Quels sont les gènes à étudier en premier dans le cas de la SEP?*

Avec peut-être 5 à 10 gènes à trouver parmi les 30 000 connus du génome humain, la recherche peut sembler impossible. Toutefois, les connaissances actuelles relatives à la SEP permettent aux chercheurs de se concentrer sur certains groupes de gènes.

On pense que la SEP est un exemple de maladie auto-immune, un ensemble de troubles qui se produisent lorsque le système immunitaire, si important pour la protection contre les bactéries et les virus, cible inopportunément les tissus de son propre corps. Avec la SEP, cette attaque vise le cerveau et la moelle épinière. Il est probable que les gènes qui modifient la prédisposition à la SEP comprennent ceux qui influent sur les cellules immunitaires qui

dirigent cette attaque. Les gènes qui influent sur le degré de dégradation du système nerveux et sur sa capacité de rétablissement sont également probablement impliqués.

*Existe-t-il des exemples d'interaction entre les gènes et l'environnement?*

Selon une hypothèse actuelle, une faible exposition au soleil au cours de l'enfance pourrait prédisposer les individus à la SEP. Cette prédisposition serait liée à un apport réduit en vitamine D, normalement produite dans la peau par le biais d'une exposition au rayonnement ultraviolet. La vitamine D est réputée atténuer les réponses immunitaires. Dans ce cas, l'influence génétique pourrait intervenir par le biais de variantes de la protéine réceptrice de la vitamine D ou d'autres protéines activées lorsque la vitamine D se lie à son récepteur. Cela se traduirait par une variation individuelle du degré de modulation du système immunitaire en fonction du niveau d'exposition au soleil et de la production de vitamine D. Ainsi, les différences de constitution génétique pourraient contribuer à déterminer la prédisposition individuelle, lorsque l'exposition est uniforme, en fonction d'un déclencheur environnemental (par exemple, un rayonnement solaire faible) pour l'ensemble de la population.

*Orientations futures de la génétique de la SEP*

La génétique de la SEP n'est pas un phénomène simple qui sera résolu par la seule analyse de quelques individus. Étant donné la probabilité de l'implication de plusieurs gènes, chacun produisant un petit effet et aucun n'étant impliqué chez toutes les personnes touchées, il est clair que les études devront porter sur des milliers de personnes atteintes de SEP et que le contexte ethnique devra être contrôlé afin de détecter les gènes de la prédisposition à la SEP. Entreprendre de telles études requiert des efforts immenses, notamment en termes de recrutement des participants, d'évaluation de la composition génétique de chacun des milliers de segments recombinés ou haplotypes présents dans chaque individu, mais aussi d'analyses statistiques détaillées. Malgré ces défis, nous devons poursuivre notre quête et essayer de résoudre ce puzzle génétique dans l'optique de réaliser des avancées fondamentales dans notre compréhension de la SEP. Des groupes de recherche de nombreux pays à travers le monde participent à cet effort.

# Les défis de l'étude des gènes

Jorge R Oksenberg, PhD et Stephen L Hauser, MD, département de neurologie, University of California, San Francisco, USA

Comprendre les racines génétiques de la SEP devrait permettre de découvrir les mécanismes de base de la maladie, et cette connaissance permettra sans aucun doute de mettre au point de nouveaux moyens plus efficaces de traiter et, peut-être, prévenir la maladie.

Les recherches suggèrent fortement que les gènes n'influent pas uniquement sur ce qui est prédisposé à la SEP, mais aussi sur des facteurs tels que l'âge de déclaration des symptômes, la gravité de la maladie, son évolution et la réponse aux médicaments. Nous prévoyons d'importantes implications pour ce type de recherches. Par exemple, l'analyse des empreintes génétiques pourrait aider les neurologues à définir des thérapies et des stratégies de gestion de la maladie taillées sur mesure pour chaque individu.

L'aspect génétique de la SEP a été reconnu avant la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, mais les progrès dans la compréhension du rôle des gènes concernant cette maladie ont été lents et semblent au-delà des capacités d'une seule équipe de recherche. Étant donné la complexité des mécanismes biologiques de la SEP, s'attaquer à ce problème de manière rationnelle et décisive nécessite le développement de partenariats étroits entre groupes de recherche afin d'atteindre une masse critique d'expertise multidisciplinaire dans différents domaines, dont la neuropathologie, la génétique, les statistiques, les mathématiques, la généalogie, l'épidémiologie et la biologie moléculaire.



Photo: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetics Group

Même si découvrir les gènes impliqués et leur rôle est une tâche immense, des avancées méthodologiques récentes et une meilleure compréhension de la pathologie de la SEP et de la structure sous-jacente du génome humain pourrait apporter des réponses dans un futur proche.

Transposer les données génétiques du laboratoire sur le plan clinique peut également présenter des difficultés. Par exemple, si le gène découvert comme étant impliqué dans le processus de la maladie a plusieurs fonctions importantes et

distinctes au sein de l'organisme, il pourrait s'avérer difficile de le manipuler ou de le cibler, car nous pourrions faire plus de mal que de bien. Mais si le gène est moins essentiel pour un fonctionnement physiologique normal, nous pourrions rechercher les produits chimiques ou les molécules naturelles qui pourraient interagir avec ce gène et le bloquer ou le neutraliser. Nous pourrions également développer des anticorps thérapeutiques qui neutraliseraient le produit en cause.

Les objectifs à court, moyen et long terme de toute recherche génétique sont de réduire l'impact de la SEP et d'appliquer les connaissances fondamentales acquises pour améliorer notre capacité à prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir la SEP.

# Progrès réalisés dans la génétique et la SEP

Stephen Sawcer, université de Cambridge département des neurosciences cliniques, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Royaume-Uni et Mark Daly, Massachusetts General Hospital, Boston et The Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, Massachusetts, USA

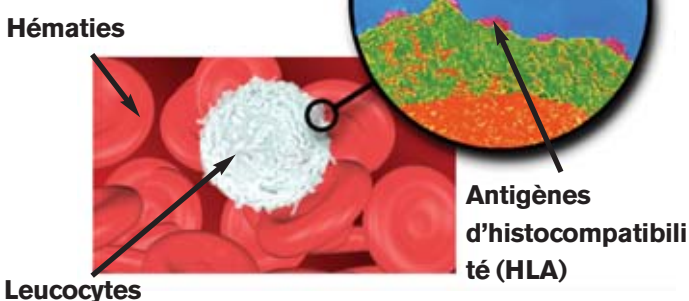
L'observation de l'influence des facteurs génétiques sur la prédisposition à la SEP a, à juste titre, suscité des efforts importants en vue d'identifier les gènes responsables, la reconnaissance de ces gènes impliquant quasi certainement les mécanismes responsables de la maladie. Il est logique d'espérer que ces connaissances auront des effets profonds et bénéfiques, nous permettant peut-être de limiter, de guérir ou même d'éviter la SEP.

Jusqu'à présent, la découverte la plus importante découlant de ces efforts a été l'identification du lien entre la SEP et les « antigènes d'histocompatibilité » (HLA: Human Leukocyte Antigen). Ces antigènes sont des protéines que l'on retrouve à la surface des cellules et qui sont importantes dans le processus permettant au système immunitaire de distinguer les cellules saines de celles qui doivent être supprimées, par exemple parce qu'elles proviennent d'un organisme

étranger, qu'elles sont infectées par un virus ou qu'elles sont devenues cancéreuses.

Les six antigènes les plus importants sont HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1 et -DQB1. Comme toutes les protéines, ces antigènes sont codés chacun par un gène spécifique et, de manière tout à fait intéressante, les gènes de ces six protéines sont tous très proches les uns des autres sur le chromosome numéro 6. Chacun de ces antigènes se présente sous différentes formes qui correspondent à des séquences légèrement différentes de l'ADN sous-jacent. Par exemple, il existe plus de 500 formes différentes de HLA-B (le gène le plus variable connu). Les scientifiques appelant « allèles » les différentes versions d'un même gène, on peut dire qu'il existe plus de 500 différents allèles connus pour le gène HLA-B, chacun codant une forme légèrement différente de la protéine HLA-B.

*Le HLA, montré ici à la surface d'un leucocyte humain, a été lié à la SEP*



Pour chacun de ces six gènes, un individu hérite d'un allèle de sa mère et de son père. Cet ensemble particulier de 12 allèles (deux pour chaque gène) porté par un individu a peu de chances d'être identique à l'ensemble d'un autre individu, à moins qu'ils n'aient un lien de parenté. Les scientifiques appellent cet ensemble particulier d'antigènes, déterminé par les allèles hérités, le « type tissulaire » d'un individu. Lorsqu'une personne a besoin d'une greffe, les médecins doivent comparer les types tissulaires afin de trouver un donneur avec le même ensemble d'antigènes. Si le tissu ne correspond pas, le système

immunitaire du receveur identifie l'ensemble d'antigènes différent et rejette et détruit l'organe considéré comme étranger.

Il s'avère que certains de ces antigènes sont plus communs parmi les personnes atteintes de SEP que dans la population globale. Le lien le plus fort correspond à l'allèle 15 du gène HLA-DRB1, un allèle très commun porté par 1 personne sur 4 au Royaume-Uni (soit 25 % de la population). Ainsi, au Royaume-Uni, près de 15 millions de personnes sont porteuses de cet allèle HLA (sur une population totale d'environ 60 millions). Toutefois, sur les 60 000 personnes atteintes de SEP au Royaume-Uni, environ 60 % sont porteuses de l'allèle 15. Ceci illustre quelques caractéristiques importantes d'effets génétiques susceptibles d'être pertinents en termes de SEP. Tout d'abord, la grande majorité des personnes porteuses de l'allèle à risque ne développeront pas la maladie (15 millions de personnes portent l'allèle 15 de HLA DRB1, mais seulement 0,3 % d'entre elles développent la maladie). En d'autres termes, même si le fait d'être porteur de l'allèle 15 augmente les chances d'un individu de développer la maladie, l'effet reste faible et plus de 99 % des porteurs de l'allèle 15 ne développeront jamais la SEP. Par ailleurs, cet allèle n'est pas nécessaire pour développer la maladie, et près de 40 % des personnes atteintes de SEP ne sont pas porteuses de cet allèle à risque particulier.

Bien que le lien entre la SEP et le HLA ait été reconnu pour la première fois il y a plus de 30 ans, la complexité de cette zone du génome est si grande que les scientifiques essaient toujours de découvrir comment le fait d'hériter de ces allèles HLA particuliers influe sur le risque de développer la SEP. Il est clair que les gènes HLA ne déterminent qu'une faible part de la prédisposition génétique à la SEP. Les scientifiques souhaitent depuis longtemps étudier le reste du génome pour découvrir d'autres effets similaires. Malheureusement, le génome humain est si vaste et si variable qu'il existe des millions de facteurs génétiques pouvant s'avérer pertinents. En outre, les effets exercés par les gènes pertinents étant individuellement modestes, chaque facteur potentiellement pertinent doit être étudié sur des centaines, voire des milliers de personnes atteintes de SEP afin d'être identifiés de manière concluante.

Tester des centaines de milliers, voire des millions de



facteurs sur des centaines, voire des milliers de personnes s'est avéré, jusqu'à présent, techniquement impossible. Jusqu'à présent, les scientifiques étudiant les facteurs génétiques qui influent sur la prédisposition à la SEP ont seulement pu prendre en compte une poignée de facteurs à partir de quelques gènes soigneusement sélectionnés. Malheureusement, ces efforts n'ont pas permis de découvertes importantes au-delà du HLA, mais ils nous ont beaucoup appris sur les méthodes et les problèmes à surmonter pour l'identification des causes génétiques de la SEP.

Il est désormais clair que l'analyse génétique de la SEP est sur le point de tirer profit de plusieurs décennies d'efforts académiques, la plupart du temps soutenus par les personnes atteintes de SEP et les sociétés de la SEP. Les exigences en termes de recherches systématiques efficaces sur les variations de l'ADN du génome humain sont enfin définies : de grands groupes soigneusement évalués de personnes atteintes de SEP ont été recrutés pour des projets de recherche génétique, le HGP et d'autres projets ont fourni des connaissances détaillées sur des millions de variantes de séquences d'ADN dans le génome humain susceptibles de jouer un rôle dans la maladie et une technologie abordable d'évaluation de ces variantes d'ADN est depuis peu disponible. Les perspectives de succès sont si évidentes que des organismes à but lucratif entrent en piste.

Il existe maintenant une conviction de pouvoir identifier les gènes déterminant la prédisposition à la SEP. À mesure que des gènes émergent de ces études, il est essentiel de confirmer leur pertinence en étudiant de nouvelles personnes atteintes de la SEP. De ce fait, il convient de ne pas négliger les efforts consentis pour un recrutement continu de participants.



# Gènes, SEP et familles

George C Ebers, The Wellcome Trust  
Centre for Human Genetics and the  
Department of Clinical Neurology  
University of Oxford, Royaume-Uni et A  
Dessa Sadovnick, Department of Medical  
Genetics and Faculty of Medicine, Division  
of Neurology, University of British  
Columbia, Vancouver, Canada et Hospital  
Notre Dame, Montréal, Canada

De nombreuses personnes connaissent le concept de maladie monogénique, pour laquelle la présence ou l'absence d'une forme du gène détermine dans une large mesure si la maladie se déclare ou non (par exemple, maladie de Huntington, dystrophie musculaire et drépanocytose). Il n'a été démontré que récemment que les maladies les plus communes touchant les adultes, dont la SEP, résultent d'interactions complexes entre des gènes et l'environnement.

Ce concept a émergé au cours des vingt dernières années, en grande partie en raison des études longitudinales réalisées sur des familles (appelées études d'épidémiologie génétique), notamment au Canada. Ces études réalisées sur des jumeaux, des

enfants adoptés, des fratries de demi-frères et demi-sœurs, des fratries de frères et sœurs par alliance et la progéniture de mariages entre cousins germains présentent un tableau homogène. Le risque de prédisposition à la SEP est clairement distinct du microenvironnement familial partagé. Les effets environnementaux semblent exercer leur influence à un niveau plus vaste, impliquant le climat et/ou le régime alimentaire en tant que facteurs de causalité importants. Vivre simplement sous le même toit qu'une personne atteinte de SEP ou susceptible de développer la SEP n'accroît pas le risque de développer cette maladie. Cette interprétation a été formulée dans le cadre d'une étude canadienne réalisée sur des jumeaux il y a une vingtaine d'années.

#### *Que savons-nous sur les risques de transmission de la SEP?*

Les personnes atteintes de SEP peuvent craindre de transmettre la maladie à leurs enfants. Le risque de récurrence (risque qu'un autre membre d'une famille développe la SEP si un membre a déjà la maladie) pour les parents au premier degré (parents, enfants, fratries) de personnes atteintes de SEP, a été déterminé grâce à des observations sur de nombreuses années. Même si ce risque peut varier dans des circonstances spéciales, si un parent est atteint de la SEP, le risque pour un descendant de développer la maladie est d'environ 3 à 5 %, en fonction du sexe du parent et du descendant. Il est très similaire au risque pour les frères et sœurs du parent affecté. Le risque diminue avec la proportion de gènes partagés par les individus. Par exemple, si les enfants partagent la moitié de leurs gènes avec chaque parent, les cousins germains ne partagent plus qu'un huitième de leurs gènes, ce qui fait que le risque de développer la SEP est peut-être légèrement supérieur à 0,5 %.

Globalement, le risque de récurrence peut sembler faible avec 3 à 5 %, mais il est quand même 50 fois supérieur au risque encouru par la population en général. Pour mieux comprendre, disons qu'une personne atteinte de SEP avec cinq enfants a une chance sur cinq de voir l'un de ses enfants développer la maladie pendant sa vie.

Selon les études épidémiologiques génétiques, il est clair que l'accroissement du risque pour les membres



d'une même famille biologique par rapport à la population en général est déterminé génétiquement. Le complexe majeur d'histocompatibilité, une zone située sur le chromosome 6 et connue pour son rôle dans la fonction immunitaire, exerce une influence majeure. Nous avons récemment démontré que l'allèle (forme du gène) hérité par l'enfant de chacun de ses parents interagit pour influencer sur le risque global de développer la SEP. À partir de ce type de travaux, il est possible qu'à l'avenir, les individus bénéficieront d'informations plus précises sur le risque encouru par leur progéniture de développer la SEP, puisqu'il a été possible d'identifier certains allèles qui semblent empêcher la maladie. Nous en saurons un peu plus sur cette orientation de recherche dans un futur proche.

Les données d'études canadiennes réalisées sur des fratries de demi-frères et demi-sœurs, des jumeaux hétérozygotes et leur fratrie hors jumeau ainsi que sur le moment des naissances suggèrent que le risque de développer la SEP est nettement plus élevé lorsque la mère est atteinte de la SEP que lorsque c'est le père. Il est possible que le risque soit même déterminé sur le plan environnemental au cours de la



gestation ou au tout début de la vie. Ceci pourrait avoir des implications importantes, non seulement pour découvrir la source du risque de développement de la SEP, mais aussi pour définir la «période critique» pour la prévention. Il existe des mécanismes génétiques et environnementaux qui pourraient expliquer ces observations liées au «parent d'origine», et une interaction gène/environnement est en effet possible.

*Risques supplémentaires relatifs au début de la maladie, aux poussées et à l'évolution*

Il est important d'établir une distinction entre les facteurs déterminant la prédisposition à la SEP et ceux qui influencent le début, le déclenchement des poussées et l'issue à long terme. L'étude longitudinale canadienne sur les jumeaux montre que l'âge du début de la maladie et l'issue à long terme sont probablement déterminés génétiquement. Pour environ 20 à 26 % des jumeaux homozygotes (qui partagent 100 % de leur matériel génétique), un seul individu est atteint de la SEP, mais lorsque des vrais jumeaux sont tous les deux atteints de SEP, l'âge de début de la maladie et l'issue à long terme tendent à être similaires.

Il est possible que les gènes influant sur la prédisposition à la SEP soient nettement distincts de ceux qui influent sur l'issue de la maladie ou sur la manière dont une personne atteinte de SEP est affectée. Il est raisonnable de penser que deux personnes biologiquement proches (par exemple, parent et enfant ou frère et sœur) atteintes de SEP partagent les mêmes gènes de prédisposition. Assurément, lorsque nous étudions des familles avec au moins deux personnes biologiquement proches atteintes de SEP, nous trouvons toujours une variation nette de l'évolution de la maladie. L'un des résultats importants de ces études sur des familles est que les familles représentent le spectre complet des évolutions de la SEP. Cela peut être rassurant en un sens, un parent atteint gravement n'empêchant pas d'avoir une forme beaucoup plus légère de la maladie pour l'enfant.

Un objectif important de l'étude longitudinale canadienne a été d'identifier la façon dont les gènes et l'environnement interagissent afin de mettre en place des traitements efficaces et de fournir un éclairage à propos des moyens de prévenir la maladie.



## Études génétiques sur la SEP infantile

Brenda L Banwell, MD, FRCPC, Pediatric Multiple Sclerosis Clinic, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada

Bien que la plupart des personnes diagnostiquées avec la SEP soient âgées entre 20 et 50 ans, les enfants peuvent également développer cette maladie. Cela reste très rare, et les scientifiques essaient de comprendre les causes et les caractéristiques de la SEP infantile.

Si la déclaration de la SEP pendant l'enfance reflète un risque accru de SEP, on peut en déduire que les enfants concernés et leurs familles peuvent présenter une prédisposition génétique plus élevée à cette maladie. Toutefois, notre récente étude internationale sur la SEP infantile a révélé que seulement 11 % des enfants affectés présentaient des antécédents familiaux en matière de SEP. Cela peut s'expliquer par le fait que les membres de la famille d'enfants atteints de SEP peuvent développer la maladie ultérieurement. De ce fait, des études familiales à long terme sont nécessaires avant de pouvoir totalement évaluer le risque d'occurrence de la SEP pour les membres de la famille d'enfants atteints de la SEP.

On connaît mal la fréquence de la SEP infantile dans des familles dans lesquelles un parent est également atteint de SEP. De la même manière, peu d'études ont spécifiquement exploré les aspects génétiques de la SEP infantile. Selon une étude russe, des enfants atteints de SEP présentaient une fréquence accrue

d'une caractéristique génétique spécifique (le phénotype HLA-DR2 (15)) par rapport à leur fratrie, leurs parents et leurs camarades sains. D'autres études génétiques ont été réalisées pour essayer de trouver un défaut génétique spécifique de la SEP infantile, mais aucune anomalie n'a été trouvée. Une étude recherchant des mutations dans les gènes de la neuropathie optique héréditaire de Leber chez les enfants atteints d'une SEP affectant les nerfs optiques a identifié plusieurs variations banales, mais aucune erreur génétique déterminée pouvant être à l'origine de la maladie.

Les études impliquant des groupes de plus de 20 000 adultes atteints de SEP ont, jusqu'à présent, uniquement identifié le HLA comme marqueur consistant de prédisposition à la maladie. Étant donné la relative rareté de la SEP infantile, il est peu probable que même des études multicentriques puissent fournir un nombre suffisant de participants pour des enquêtes similaires sur la SEP infantile. Des analyses génétiques plus détaillées portant sur la SEP infantile devront attendre l'identification des gènes spécifiques de la SEP chez l'adulte, qui pourra ensuite être étendue aux études génétiques portant sur la maladie débutant au cours de l'enfance.



# Participer à une étude génétique sur la SEP

Robin Lincoln, BS, The Multiple Sclerosis Genetics Group, University of California, San Francisco, USA

Un projet de recherche sur la génétique humaine est un effort collaboratif entre un groupe de recherche scientifique et les personnes volontaires pour participer. Chaque groupe investit un temps considérable dans le projet dans l'optique de prévenir ou de guérir la SEP.

## *Préparation*

Bien avant que les volontaires potentiels aient connaissance d'une étude génétique, le groupe de recherche doit avoir préparé un plan spécifiant les objectifs du projet, le déroulement de l'étude ainsi qu'un « formulaire de consentement des sujets humains », le tout devant être révisé et approuvé par leur comité de révision interne. Le but est de garantir la protection des volontaires. Aucune recherche ne peut débuter sans cette approbation et une révision doit être mise en œuvre sur une base au moins annuelle.

## *Comment les volontaires sont-ils informés à propos de l'étude?*

Les personnes atteintes de SEP entendent souvent parler d'une étude par le biais d'Internet, de leur centre de SEP ou de leur neurologue. Des brochures explicatives mentionnant comment contacter le groupe de recherche sont souvent mises à disposition dans les salles d'attente des cliniques. Les publications de la société de SEP peuvent fournir des informations, ou bien les chercheurs peuvent être invités à intervenir dans le cadre de groupes de soutien ou de réunions. D'autres méthodes utilisées pour promouvoir les projets de recherche comprennent la publicité dans

les journaux et à la radio.

## *Recrutement de volontaires*

Le recrutement et l'inscription des individus, puis le début des analyses en laboratoire correspondent à une phase qui peut durer de longs mois.

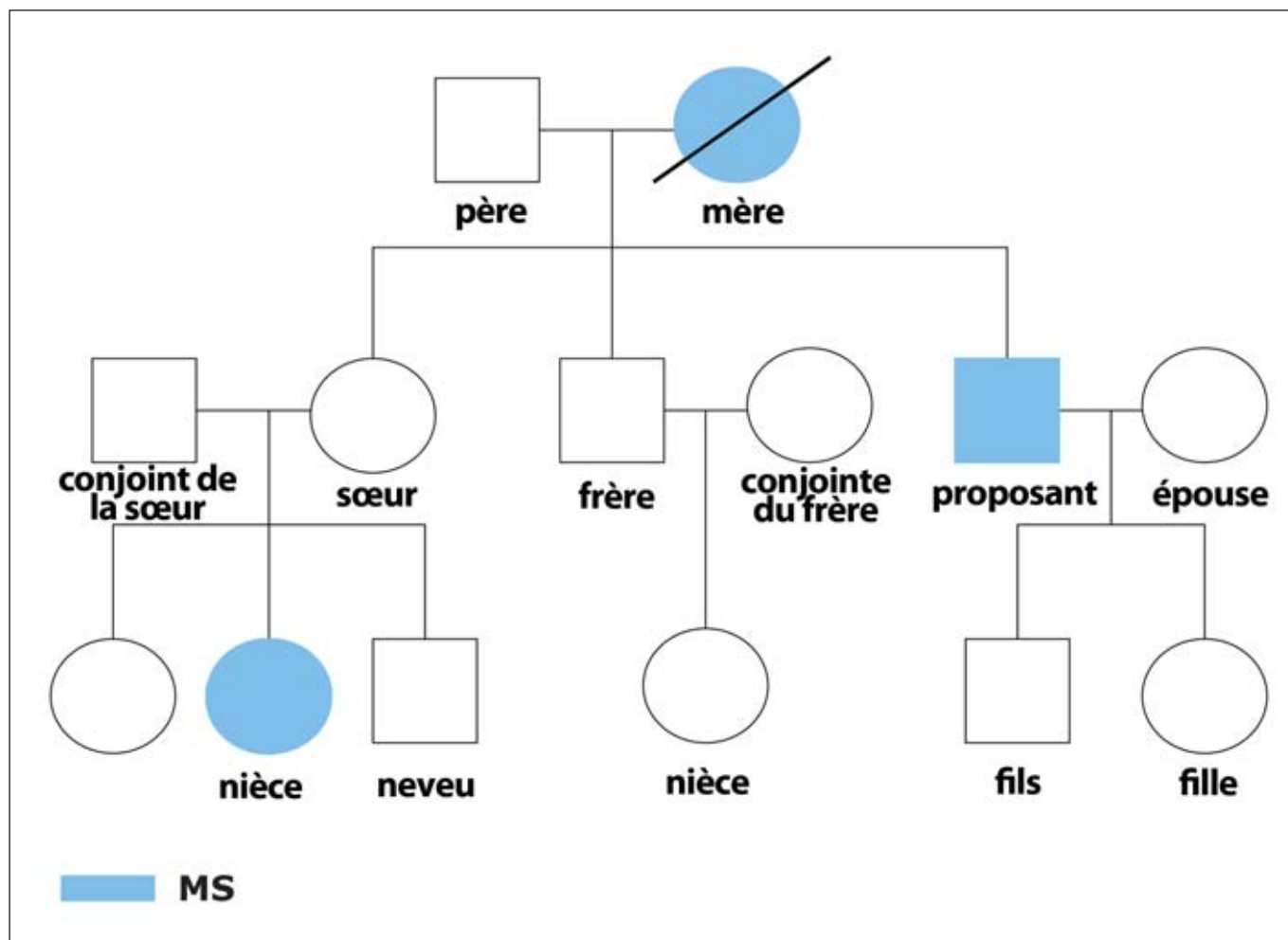
Le recrutement commence généralement par un appel téléphonique. Les scientifiques pouvant se trouver à des milliers de kilomètres, une première conversation téléphonique entre le participant potentiel et un coordinateur de l'étude permet à ce dernier d'expliquer l'étude et de mieux connaître le volontaire.

Il est demandé aux individus de remplir un formulaire sur leurs antécédents familiaux en fournissant des informations sur eux-mêmes et les membres de leur famille, leur conjoint et leurs amis ayant accepté de participer. Aucune personne ne souhaitant pas participer ne sera contactée.

Un «pedigree» est généré pour chaque famille dans le cadre de l'étude génétique (voir figure) sur la base des informations fournies dans le formulaire des antécédents familiaux. Il peut être utilisé en tant que référence schématique ou associé aux données génétiques pour contrôler les aspects héréditaires.

Les personnes atteintes de SEP doivent fournir une autorisation de divulgation du dossier médical, sa consultation étant un point crucial. La récolte de ces dossiers prend énormément de temps, surtout pour les personnes ayant consulté plusieurs docteurs.

Lorsque suffisamment de renseignements médicaux ont été obtenus, ils sont examinés par le coordinateur de l'étude et un neurologue pour



### Le pedigree d'une famille dans le cadre d'une étude sur la SEP

*Le proposant est un individu ou le membre d'une famille étudiée dans le cadre de recherches génétiques qui sert de point de référence pour identifier les autres membres de la famille. Tous les autres membres sont déterminés en fonction de leur relation avec le proposant. Les cercles ou carrés bleus correspondent à une personne atteinte de SEP. Un cercle barré représente un membre de la famille décédé.*

déterminer si les critères d'inclusion sans l'étude sont réunis. À ce stade, les volontaires qui satisfont aux critères de l'étude sont prêts pour l'étape finale de l'inscription : fournir un prélèvement sanguin.

#### *Comment fournir un prélèvement sanguin et comment ce dernier est-il traité?*

Afin de collecter des prélèvements sanguins pour notre recherche, des kits de ponction veineuse sont envoyés au domicile de chaque individu pour qu'il se rende chez son médecin ou à la clinique locale. Parfois, des arrangements sont pris pour que quelqu'un passe au domicile d'un participant afin d'effectuer un prélèvement. Dans tous les cas, le prélèvement est immédiatement envoyé au

laboratoire pour y être traité.

Chaque prélèvement est traité et ajouté aux investigations en cours au sein du laboratoire. Le partage de prélèvements avec des collaborateurs est une pratique fréquente. Certains groupes sont également réputés partager leurs prélèvements avec d'autres scientifiques qui en font la demande dans un but scientifique valable.

Nous demandons généralement aux personnes atteintes de SEP, à leurs parents et parfois à leurs frères et sœurs de nous fournir un prélèvement sanguin. De plus, des prélèvements d'amis, de conjoints et autres sont collectés de façon routinière à titre de contrôle.

# Influence géographique : génétique de la SEP au Japon

Jun-ichi Kira, MD, PhD, département de neurologie, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japon

La SEP chez les Asiatiques est souvent caractérisée par une implication sélective et grave du nerf optique et de la moelle épinière. 15 à 40 % des Japonais atteints de SEP souffrent de ce type optico-spinal, alors que les autres présentent des caractéristiques similaires à celles de la SEP chez les Caucasiens (type conventionnel).

La SEP optico-spinale est caractérisée par des rechutes fréquentes, un handicap lourd, quelques lésions cérébrales visibles via l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de longues lésions extensives de la moelle épinière. De plus, pour environ 90 % des personnes atteintes de SEP, on trouve une série de bandes distinctes dans l'immunoglobuline du liquide céphalo-rachidien appelées bandes IgG oligoclonales. Dans le cas du type non conventionnel de SEP, ces bandes ne sont pas présentes. Par ailleurs, chez les Caucasiens, la concentration familiale de la SEP est bien connue, alors qu'elle est rare chez les Japonais. Une étude nationale sur la SEP au Japon réalisée en 2004 a démontré que les cas familiaux de SEP représentent moins de 1 %. Les mécanismes sous-

jacents à l'origine de ces différences sont inconnus mais semblent en partie basés sur des différences de contextes immunogénétiques.

Chez les personnes d'ascendance européenne, la prédisposition à la SEP est liée à un haplotype spécifique ou à un ensemble d'allèles étroitement liés (polymorphismes de gènes ou d'ADN) hérité sous forme d'unité (HLA-DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602). Un allèle de cet haplotype (HLA-DRB1\*1501) a également été identifié récemment chez les Afro-américains comme étant lié à la prédisposition à la SEP. Parmi les groupes présentant des proportions plus importantes de SEP optico-spinale, comme les Japonais, les Chinois, les Asiatiques du sud-est et les Arabes du Golfe, ce même haplotype n'est pas lié à la prédisposition à la SEP. Toutefois, si la SEP est cliniquement classée en SEP conventionnelle et SEP optico-spinale, la SEP conventionnelle au Japon est liée à l'allèle identifié chez les Afro-américains, alors que la SEP optico-spinale est liée à un allèle différent (HLA-DPB1\*0501).

Même pour la SEP conventionnelle, la SEP avec bandes IgG oligoclonales est liée à celle rencontrée chez les Afro-américains, alors que la SEP sans bandes IgG oligoclonales est liée à un allèle identifié chez les personnes atteintes de SEP en Sardaigne, en Italie et en Turquie (HLA-DRB1\*04). Ces observations suggèrent que les différences de caractéristiques cliniques et de réponses immunitaires à la SEP sont en parties liées aux polymorphismes ou à une variation ou mutation commune de l'ADN en ce qui concerne les gènes HLA de classe II, un type de gènes qui code une protéine.

Aucune étude à l'échelle du génome sur les gènes de prédisposition à la SEP n'a été réalisée avec des Asiatiques. Cependant, de telles études devraient permettre d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans certaines formes de la maladie, y compris dans la SEP optico-spinale commune chez les Japonais.



# Résultats du sondage en ligne sur la génétique et la SEP

Les réponses à un sondage en ligne sur le site Web de la MSIF ([www.msif.org](http://www.msif.org)) ont révélé ce que certains de nos lecteurs ont vécu en découvrant la génétique et la SEP et comment ces informations les ont influencé depuis leur diagnostic. Nous leur avons également demandé de spécifier d'où ils tirent leurs informations sur la génétique et la SEP et de préciser ce qu'ils pensent du financement de la recherche dans ce domaine. Deux cent soixante quatorze personnes atteintes de SEP ont répondu à ce sondage.



Photo: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetics Group

## Diagnostic de la SEP et informations sur la prédisposition génétique

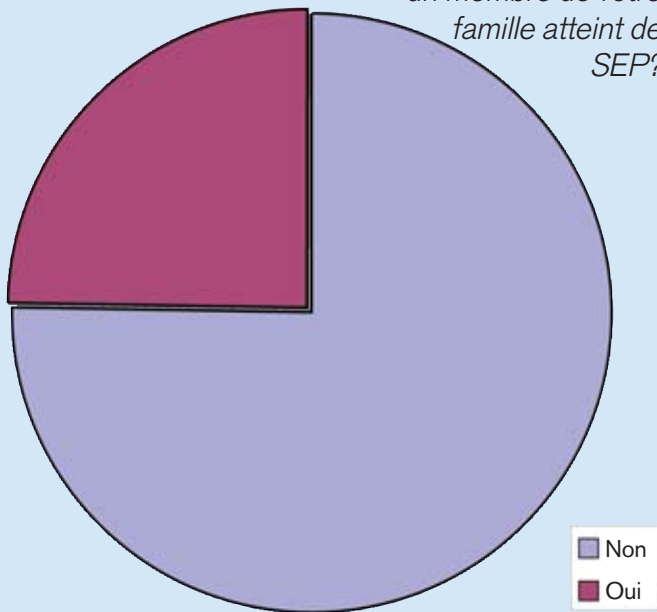
La grande majorité des participants (82 %) n'ont reçu aucune information sur la prédisposition génétique au moment de leur diagnostic de la SEP. Parmi ceux qui ont été informés, près d'un tiers (27 %) estiment que cette information était incomplète et confuse. Sur les 48 participants qui ont reçu des informations sur la génétique au moment de leur diagnostic, un tiers ont indiqué que ces informations avaient influé sur leur choix d'avoir des enfants ou non.

## SEP familiale

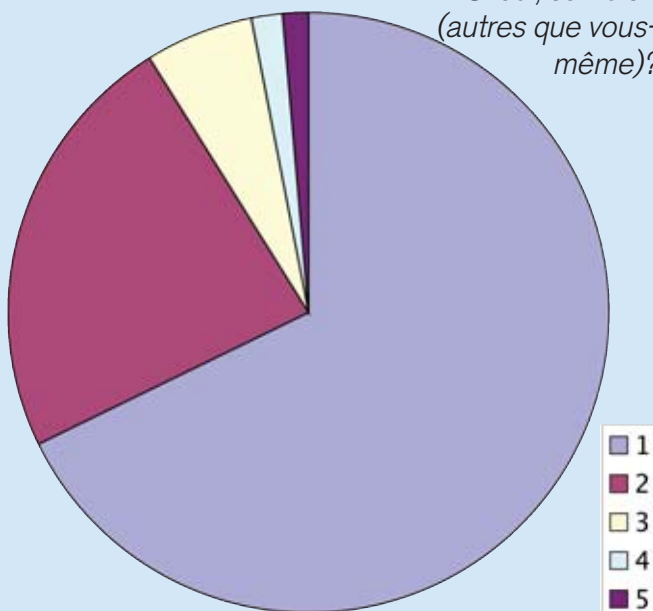
67 participants sur 274 (soit 25 %) ont mentionné que plusieurs membres de leur famille étaient atteints de SEP. Le tableau présente une répartition détaillée.

Dans une minorité de cas, avoir plusieurs membres de sa famille atteints de SEP a été un facteur déterminant dans la décision d'avoir des

Avez-vous au moins un membre de votre famille atteint de SEP?



Si oui, combien (autres que vous-même)?



Nombre de membres de la famille atteints de SEP (participant compris)	Nombre de participants
2	46
3	16
4	4
5	1
6	1
Plus de 6	0

enfants ou pas (10 participants sur 68 avec un membre de sa famille atteint de SEP, soit 15 %).

### S'informer sur la génétique et la SEP

La grande majorité des participants pensent qu'ils n'ont pas été suffisamment informés des progrès de la recherche génétique sur la SEP (68 %). Internet est la ressource la plus largement utilisée pour s'informer sur la génétique et la SEP, mais aussi pour se tenir au courant des sujets connexes (70 %). Les autres sources citées comprennent les magazines des sociétés de la SEP, ainsi que les magazines spécialisés (neurologie, médicaux et scientifiques).

### Aider la recherche

Certains participants ont estimé que les sociétés de la SEP et autres sources de financement ne consacrent pas assez d'argent aux études génétiques (24 %), alors que 46 participants (soit 17 %) pensent que l'argent actuellement dédié à ces études est suffisant. Le sondage révèle qu'un grand nombre de personnes atteintes de SEP ne sont manifestement pas bien informées de l'importance du financement consacré par leur société de la SEP à la recherche génétique (environ 60 %).

### Conclusion

Ce sondage suggère que le sujet de la prédisposition génétique n'est souvent pas abordé au moment du diagnostic. Toutefois, ce résultat peut être faussé en fonction de la période à laquelle les personnes ont été diagnostiquées. Grâce à l'amélioration de notre compréhension de la génétique au cours des dernières années, la prédisposition à la SEP est devenue un sujet de discussion plus fréquent au moment de la communication du diagnostic de la SEP.

Heureusement, les personnes qui souhaitent s'informer sur les progrès de la recherche génétique disposent de nombreuses sources d'information. Les sociétés de la SEP nationales sont souvent à même d'aider les gens à faire le tri dans les informations souvent compliquées et parfois inexactes disponibles sur Internet.



**Q. Mon partenaire et moi envisageons de fonder une famille, mais j'ai la SEP et j'ai peur de la transmettre à nos enfants. Quels sont les aspects à prendre en considération?**

**R.** La possibilité que l'enfant d'une personne atteinte de SEP développe la maladie est estimée autour de 3 à 5%, selon le sexe du parent et de l'enfant. Consultez l'article «Gènes, SEP et familles» pages 13 à 15 pour un point de vue complet sur les facteurs de risque.

D'autres questions importantes à prendre en compte lorsqu'on envisage une grossesse comprennent l'impact possible de l'interruption des médicaments (comme un traitement efficace de la maladie) au cours de la grossesse et/ou de l'allaitement, le risque accru de rechute pendant les trois mois suivant l'accouchement, l'aggravation potentielle de certains symptômes (comme des troubles vésiculaires et intestinaux) pendant la grossesse et l'organisation d'une aide supplémentaire à domicile si nécessaire. Reportez-vous au numéro 3 de MS in focus consacré aux familles, page 17, pour plus de conseils.

**Q. Qu'est-ce que le projet du génome humain et en quoi aide-t-il la recherche sur la SEP?**

**R.** Le projet du génome humain est un effort international qui a débuté en octobre 1990. L'objectif principal du projet était d'identifier tous les gènes de l'ADN humain et de déterminer les séquences des trois milliards de paires de base chimiques qui constituent l'ADN humain. Sur le plan pratique,

# Réponse à vos questions

Les Lecteurs de *MS in focus* posent des questions à l'éditeur, Michele Messmer Uccelli

l'objectif de l'élargissement des connaissances sur les effets des différences d'ADN entre les gens devrait permettre la mise en œuvre de nouvelles méthodes diagnostiques et de prévenir un jour de nombreux troubles et maladies. Des informations détaillées peuvent être trouvées sur certains sites Internet décrivant le projet (saisir «projet du génome humain» dans un moteur de recherche).

**Q. Je souffre de polyarthrite rhumatoïde et de SEP. Mon médecin m'a dit qu'il s'agit de maladies immunitaires. Sont-elles liées sur le plan génétique? Les personnes atteintes de SEP ont-elles fréquemment des maladies immunitaires?**

**R.** Les maladies auto-immunes englobent environ 50 maladies distinctes avec des symptômes variables. Bien que chaque maladie soit différente, elles impliquent toutes un dysfonctionnement du système immunitaire. Une personne souffrant d'une maladie auto-immune est plus prédisposée à en avoir une autre. Ainsi, dans les familles dont un membre souffre d'une maladie auto-immune, les autres membres sont plus susceptibles de développer d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, une personne atteinte de SEP peut avoir un membre de sa famille souffrant de polyarthrite rhumatoïde et un autre de diabète. Les études génétiques sur la SEP abordées dans ce numéro de MS in focus recherchent la présence d'autres maladies auto-immunes chez les familles participantes dans l'espoir de découvrir comment et pourquoi ces maladies se développent.



## MS in focus interroge le professeur Maria Giovanna Marrosu

Le professeur Maria Giovanna Marrosu est une scientifique spécialisée dans la SEP basée à Cagliari en Sardaigne, Italie. Elle aborde pour *MS in focus* les clusters de SEP.

### Professeur Marrosu, pouvez-vous expliquer à nos lecteurs ce qu'est un cluster de SEP?

Le terme «cluster» couvre différents concepts. Un de ces concepts correspond à la concentration familiale de la SEP, ce qui implique une agrégation de personnes atteintes de SEP au sein d'une même famille. Ce type de cluster peut concerner une fratrie, un parent ou un enfant, voire des membres moins proches de la famille. Un autre type de cluster de SEP est la concentration spatio-temporelle. Dans ce cas, on observe un nombre élevé de personnes atteintes de SEP sur une période définie ou dans une zone géographique donnée.

### Comment exactement déterminer ou vérifier un cluster de SEP?

Un cluster de SEP peut être vérifié par le biais d'études épidémiologiques. Par exemple, les chercheurs qui décident d'étudier un cluster familial collectent des informations auprès d'une vaste population de personnes atteintes de SEP (il s'agit généralement de personnes suivies par un ou plusieurs établissements spécialisés dans la SEP) afin d'établir le pedigree de toutes les familles de leurs patients. Si d'autres individus atteints de SEP appartiennent à la famille d'un patient, ils sont mentionnés comme étant « affectés » dans le pedigree de la famille. Le nombre total d'individus affectés est comparé au nombre total de cette catégorie (nombre total de frères et sœurs, de mères, de pères, ...) afin d'obtenir des données sur la prévalence de la maladie dans ces familles. Ce nombre, qui correspond au pourcentage de personnes atteintes de SEP observé dans les familles, est comparé au pourcentage de personnes atteintes de SEP dans la population globale.

Dans le cas d'une étude portant sur les clusters temporels, les chercheurs collectent des

informations sur toutes les personnes atteintes de SEP dans un pays donné sur une période définie (généralement 20 ans ou plus). Dans ce cas, l'objectif de l'étude est d'observer toute variation du nombre de personnes atteintes de SEP sur une période donnée.

### En quoi les clusters peuvent-ils aider les chercheurs à améliorer leur compréhension de la SEP?

Les études portant sur les clusters familiaux sont très utiles pour comprendre la base génétique de la maladie. Les chercheurs ont définitivement établi qu'un cluster familial de SEP est déterminé par des facteurs génétiques et non par des facteurs environnementaux. Ainsi, il est important de comprendre combien de gènes sont impliqués dans la prédisposition à la SEP et de quelle manière ils le sont.

Les clusters spatio-temporels nous permettent de comprendre si les variations de l'environnement peuvent être responsables de la maladie, ce qui incite à lancer des études sur le rôle des facteurs externes dans la SEP.

### Pourquoi la prévalence de la SEP est-elle si élevée en Sardaigne et les chercheurs savent-ils pourquoi elle est bien supérieure au reste de l'Italie?

La prévalence de la SEP en Sardaigne est environ trois fois supérieure au reste de l'Italie. Nous n'avons pas d'explication définitive pour ce phénomène, mais nous pensons que la population de la Sardaigne est particulièrement sensible à la SEP en raison de sa constitution génétique. Les personnes originaires de Sardaigne présentent des variantes génétiques différentes du reste de l'Italie et de l'Europe qui sont probablement responsables de la forte prédisposition à la SEP et autres



*Le professeur Marrosu (rang du fond, 5ème en partant de la gauche) et son équipe de recherche en Sardaigne*

maladies auto-immunes (comme le diabète insulino-dépendant). Par ailleurs, des études ont démontré qu'il existe une augmentation progressive de la maladie sur l'île. Cette donnée, combinée à notre démonstration de la déclaration de plus en plus précoce de la maladie depuis quelques décennies, suggère que d'autres facteurs non génétiques peuvent être responsables du nombre très élevé de personnes atteintes de SEP en Sardaigne.

### **Les clusters sont-ils structurés sur le plan géographique?**

La SEP est plus répandue parmi les populations d'ascendance scandinave, ce qui peut refléter un matériel génétique porteur de gènes de prédisposition. Généralement, la prévalence de la maladie en Europe suit un gradient nord-sud, la maladie étant plus fréquente dans les pays nordiques. Même si ces études sont assez anciennes, ce concept général est toujours accepté. Les clusters spatiaux de SEP ont été décrits il y a de nombreuses années par Kurtzke dans les îles Féroé.

### **La Sardaigne présente-t-elle certains aspects en commun avec d'autres sites de clusters vérifiés dans différentes régions du monde? Tous les clusters sont-ils associés à des îles?**

Il n'existe aucun aspect commun entre la Sardaigne et les sites d'autres clusters, comme les

îles Féroé. Toutefois, lorsqu'il s'est intéressé aux îles Féroé, Kurtzke pensait que des agents viraux amenés par les soldats anglais (un facteur exogène) étaient impliqués dans le cluster épidémique de SEP. Des événements similaires peuvent être théorisés pour expliquer l'augmentation temporelle et l'abaissement de l'âge de déclaration de la maladie en Sardaigne. Toutefois, il est peu probable que le cluster de Sardaigne implique des agents viraux spécifiques, mais plutôt une variation environnementale complexe intervenant sur l'île depuis 30 à 40 ans.

### **Existe-t-il un type de SEP plus commun dans ces clusters?**

Non, il n'existe pas de type de SEP spécifique dans ces clusters. Le seul type défini associé à un cluster est ce que l'on appelle le « type asiatique » de SEP, une forme particulière de la maladie impliquant la moelle épinière et le nerf optique fréquente au Japon (voir page 19).

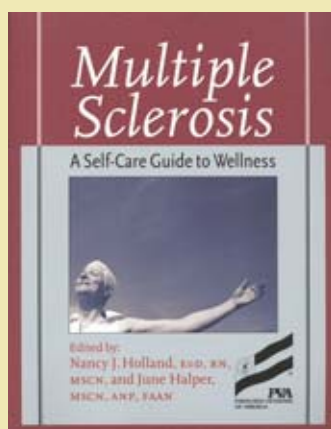
### **Qu'avez-vous appris de l'étude de la situation particulière de la Sardaigne?**

Je pense que la nature de la SEP est toujours obscure et évasive et que nous ne la comprendrons toujours pas totalement avant un certain nombre d'années. Malgré tout, la Sardaigne peut être un terrain d'expérimentation naturel très intéressant et proposer un cadre pour comprendre le rôle des facteurs familiaux (en particulier des déterminants génétiques) et environnementaux dans la SEP.





# Bibliographie



## Multiple Sclerosis – a Self-Care Guide to Wellness

En lisant ce livre, je me suis demandé: «Pourquoi ce livre n'a-t-il pas été publié vingt ans plus tôt lorsque j'étais plus jeune?» car il est excellent. Il explique tout ce qu'il faut savoir sur la

SEP et sa gestion. La langue est simple, les illustrations claires et même une personne à l'anglais limité peut le suivre de bout en bout.

Des chapitres comme «An Overview of Multiple Sclerosis» ou plus particulièrement «Hope through Research» sont non seulement informatifs, mais aussi encourageants. C'est ce dont les personnes atteintes de SEP ont le plus besoin: des informations et du soutien. L'un des auteurs déclare: «L'histoire de la SEP n'a jamais connu une période aussi enthousiasmante et l'espoir de trouver un remède n'a jamais été aussi grand».

La section «Medications Commonly Used in MS» fournit des informations très approfondies et détaillées. Le chapitre décrivant l'utilisation correcte, les précautions à prendre et les effets secondaires possibles de tous les traitements existants pour la SEP est, selon moi, la meilleure liste de ce genre

jamais établie.

Ce livre fantastique a été écrit par des experts américains et naturellement, certains conseils sur certains sujets s'adressent à des lecteurs américains, mais de manière générale, ce livre convient parfaitement pour toute personne s'intéressant à l'autogestion de la santé, qu'elle soit atteinte de SEP ou juste proche d'une personne atteinte de cette maladie.

Note de l'éditeur: la quatrième de couverture de ce livre contient le commentaire suivant: «Ce livre met l'accent sur les besoins des lecteurs qui vivent avec la maladie depuis quelques temps et peuvent avoir développé des déficits neurologiques».

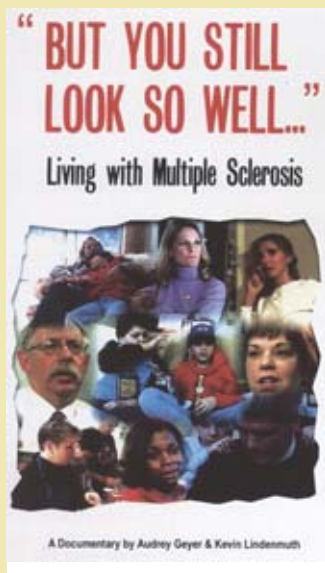
*Demos Medical Publishing*  
386 Park Avenue South, Suite 201  
New York, N.Y. 10016  
[www.demosmedpub.com](http://www.demosmedpub.com)  
Prix 19,95 USD  
ISBN 1-932603-07-7

## “But You Look So Well”

*Vidéo produite par la section Michigan de la Société nationale de la SEP, USA*  
*Commenté par Brian Lee, Sydney, Australie*

Le public ciblé comprend les personnes atteintes de SEP et leur famille. L'objectif est de les aider à comprendre à quoi ils doivent s'attendre suite à un diagnostic de SEP.

Les familles ont été sélectionnées de manière à ce



que n'importe quel spectateur puisse s'identifier à elles. Les histoires personnelles, en particulier en ce qui concerne les enfants, sont très bien racontées et reflètent une bonne partie des interrogations, pensées, sentiments et réactions des personnes atteintes de SEP et de leur famille.

Ce film traite de la dépression et de l'anxiété avec une grande sensibilité et de manière agréable. Il est si facile d'éviter ce sujet que le fait de voir ces familles l'aborder franchement et d'entendre leurs réactions apporte un véritable bol d'air.

J'ai particulièrement apprécié les aspects positifs de la SEP d'un père abordés par l'un de ses enfants (très intéressant pour les personnes récemment diagnostiquées).

Les séquences de ces familles réagissant dans le cadre de leur domicile ou participant à des événements sportifs ou autres sorties familiales étaient également une bonne idée.

Malheureusement, le film est trop long. Je pense qu'il aurait mieux valu le présenter en trois parties

d'une demi-heure pour que le spectateur puisse choisir de les regarder à la suite ou en plusieurs fois. Je n'ai pas non plus apprécié les transitions entre les scènes, leur trop grand nombre finissant par détourner l'attention.

Bien que le film mentionne la fatigue à quelques reprises, je pense que cet aspect aurait pu être approfondi et décrit plus en détails, en particulier la sensation de fatigue extrême bien connue des personnes atteintes de SEP.

Le film n'aborde pas du tout les problèmes urinaires qui, d'après mon expérience, touchent presque toutes les personnes atteintes de SEP. Tout comme la dépression, les problèmes urinaires peuvent être abordés avec délicatesse, mais franchement. Je trouve cette omission très regrettable.

Globalement, ce film est une ressource très intéressante pour les personnes atteintes de SEP et leur famille, en particulier à un stade précoce de la maladie. À l'exception des problèmes urinaires, il couvre la plupart des problèmes pouvant être rencontrés. Merci à toutes ces courageuses familles qui ont ouvert leur porte et leur cœur pour partager leurs expériences.

*Pour commander une copie, envoyez un message à l'adresse [AudreyGeyer@aol.com](mailto:AudreyGeyer@aol.com) ou [Infolindenmuth@aol.com](mailto:Infolindenmuth@aol.com), visitez le site [www.geyerlindenmuth.com](http://www.geyerlindenmuth.com) ou appelez le (+1) 810 225 7796  
Durée: 84 minutes*

**L'International Organization of Multiple Sclerosis Nurses a réalisé un dépliant intitulé *Genetics in Multiple Sclerosis – A Guide for Nurses*. Ce guide illustré clair et informatif est disponible gratuitement (hors frais postaux) en écrivant à l'adresse:**

International Organization of MS Nurses  
PO Box 450  
Teaneck  
NJ 07666  
USA  
ou par e-mail à l'adresse [info@iomsn.org](mailto:info@iomsn.org)



# Glossaire des termes utilisés

**Allèle:** toute variété de séquence d'ADN parmi celles qui codent un même gène occupant une position donnée sur un chromosome. Par exemple, un seul gène peut déterminer la couleur des cheveux mais les variations de gène, les allèles, font que certaines personnes ont les cheveux clairs et d'autres les cheveux foncés.

**Maladie auto-immune:** groupe de troubles survenant lorsque le système immunitaire cible les tissus de son propre corps.

**Chromosome:** une des structures filiformes trouvées dans le noyau des cellules et portant les informations génétiques sous forme de gènes.

**ADN:** acide nucléique qui constitue le matériel composant les chromosomes et les gènes de presque tous les organismes vivants. L'ADN contient des instructions codées pour la transmission des informations génétiques d'une génération à l'autre et pour la fabrication de toutes les protéines requises pour la croissance et le développement d'un tout nouvel organisme.

**Étude épidémiologique:** étude statistique sur les populations humaines visant à lier les effets sur la santé humaine à une cause spécifiée.

**Cluster familial:** agrégation de personnes atteintes d'une condition ou d'une maladie au sein d'une même famille.

**Gènes:** caractéristiques transmises des parents à leur progéniture. Les gènes sont codés dans le matériel génétique et contrôlent le développement physique et le comportement.

**Génome:** ensemble complet d'ADN. Il contient toutes les instructions génétiques pour constituer et gérer un organisme.

**Agrégation familiale:** groupement de caractéristiques d'une famille ou de ses membres.

**Haplotype:** ensemble d'allèles étroitement liés transmis sous forme d'unité.

**HLA:** antigènes d'histocompatibilité. Protéines trouvées à la surface des cellules qui permettent au système immunitaire de distinguer les cellules saines de celles qui doivent être supprimées. Également appelé complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

**Projet du génome humain:** carte permettant d'identifier tous les gènes présents dans le génome humain.

**Cellules immunitaires:** cellules permettant de protéger le corps contre les infections.

**Immunogénétique:** étude des interrelations entre l'immunité contre la maladie et la constitution génétique.

**Immunoglobuline:** un des groupes de protéines trouvés dans le plasma sanguin et agissant en tant qu'anticorps.

**Incidence (d'une maladie):** nombre de nouveaux cas d'une maladie enregistrés au sein d'une population sur une période définie. Ce nombre est utile pour les épidémiologistes car il s'agit d'une mesure de risque de la maladie.

**Étude longitudinale:** projet de recherche impliquant une observation des mêmes sujets sur une longue période (souvent des décennies).

**Phénotype:** caractéristiques d'un organisme déterminées par l'interaction entre son génotype et les facteurs environnementaux.

**Polymorphisme:** existence de plusieurs allèles d'un gène au sein d'une population.

**Cluster spatio-temporel:** nombre élevé de personnes atteintes d'une condition ou d'une maladie sur une période définie ou une zone géographique donnée.

**Prédisposition:** probabilité pour un individu de développer une maladie ou une condition.

# MS *in focus*



multiple sclerosis  
international federation

Skyline House  
200 Union Street  
Londres  
SE1 0LX  
Royaume-Uni

Téléphone: +44 (0) 20 7620 1911  
Télécopie: +44 (0) 20 7620 1922  
www.msif.org  
info@msif.org

La MSIF est une organisation caritative et une société à responsabilité limitée par garantie, enregistrée en Angleterre et au Pays de Galles. Numéro de société: 5088553. Numéro de l'association caritative reconnue par l'État: 1105321.

## Inscriptions

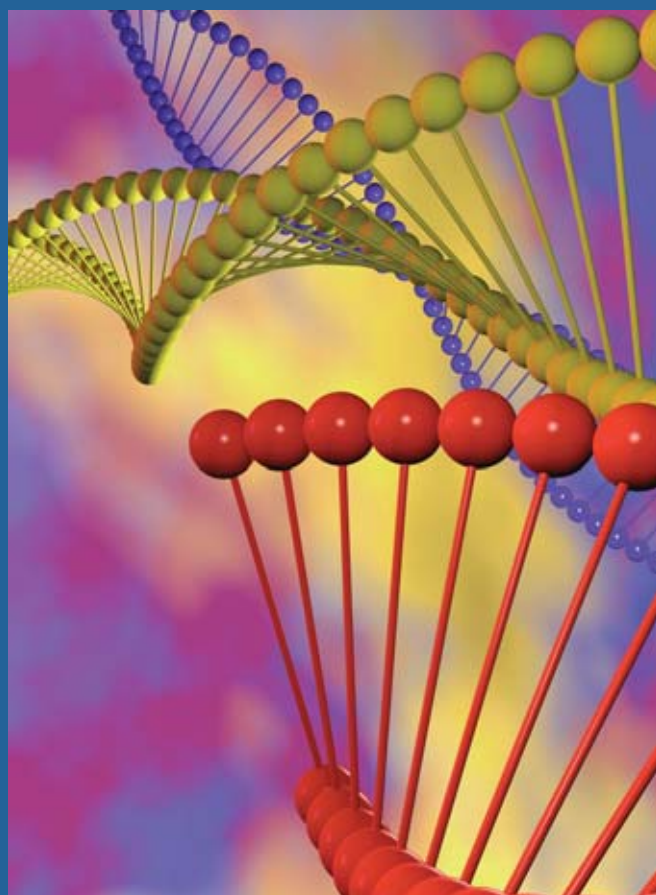
La Fédération internationale de la sclérose en plaques publie la revue **MS in focus** deux fois par an. Cette revue dispose d'un comité de rédaction interculturel international, elle est rédigée dans un langage accessible et l'inscription est gratuite. La revue **MS in focus** est à la disposition de tous/toutes ceux/celles qui sont atteints par la SEP dans le monde entier. Pour vous inscrire, connectez-vous sur [www.msif.org](http://www.msif.org).

## Les précédents numéros peuvent être téléchargés sur notre site Internet:

Numéro 1	Fatigue
Numéro 2	Problèmes vésiculaires
Numéro 3	Famille
Numéro 4	Émotions et cognition
Numéro 5	Vivre sainement
Numéro 6	Intimité et sexualité
Numéro 7	Réadaptation

## Remerciements

La MSIF voudrait remercier Serono pour son soutien sans restriction qui a rendu possible la publication de **MS in focus**.



Serono est la troisième société de biotechnologies au monde, et nos produits sont vendus dans plus de 90 pays du monde entier. Nous sommes actifs dans la lutte contre la SEP depuis près de 10 ans. Par le biais de la pharmacogénomique, nous nous impliquons activement dans des recherches visant à

comprendre la base génétique de la SEP. Serono honore son engagement à long terme envers les personnes atteintes de SEP en consentant des efforts continus en matière de recherche, dans l'espoir de découvrir de nouvelles thérapies et, peut-être un jour, un remède.