

Recherches en matière de SLA: que savons-nous de la SLA sporadique et non héréditaire?

Professor Dr W Robberecht, Afdeling Neurologie, Leuven

SLA héréditaire et sporadique

Un petit nombre de patients (un sur dix) présentent la particularité de ne pas être des cas isolés dans leur famille: on parle alors de SLA familiale. En Europe, cette forme de la SLA est pratiquement toujours héritée de façon “dominante”, c’est-à-dire que chaque enfant d’un patient atteint de SLA familiale a une chance sur deux d’attraper lui-même la maladie. Dans un 1 cas sur 5 de ces patients, il y a moyen de déceler la faultrice responsable (appelée mutation) dans le matériel génétique (ADN) qui peut être isolé du sang. Il s’agit de mutations dans le gène SOD1. Un gène est une particule d’ADN qui produit une protéine déterminée (Illustration 1).

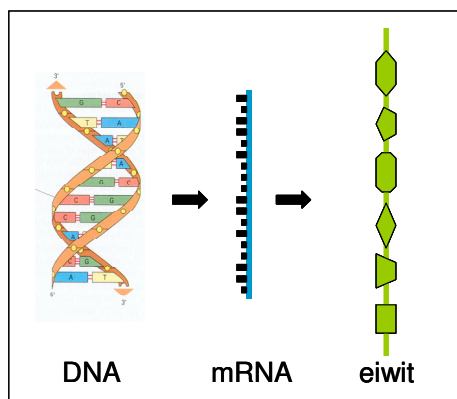


Illustration 1: L’ADN, qui est entassée dans les chromosomes, produit une protéine via une étape intermédiaire appelée ARNm.

Le gène SOD1 permet donc la production de la protéine SOD1. Dans les 4 autres cas sur 5, on n’a pas encore découvert le gène responsable, mais les scientifiques semblent être sur la bonne voie. On connaît par contre déjà quelques autres gènes responsables d’une forme de SLA, mais celle-ci est rare ou inexistante dans nos contrées.

La toute grande majorité des patients atteints de SLA (90%) n’ont toutefois personne dans leur famille qui soit touchée par cette maladie. On parle alors de SLA “sporadique” ou “non familiale”. Le risque pour les enfants et autres membres de la famille de ces patients n’est du même fait pas plus élevé que celui que court la population “normale”. A condition bien sûr que le patient connaisse suffisamment bien les membres de sa famille et qu’il ait la certitude qu’il n’y a effectivement aucun autre cas de SLA. Les parents du patient doivent en plus avoir atteint un âge suffisamment avancé pour être certain qu’ils n’auraient jamais attrapé la maladie. Si les parents sont par exemple décédés quand ils étaient encore jeunes, on ne peut pas savoir avec certitude qu’ils n’auraient jamais été atteints par la SLA. Il faut d’ailleurs également être prudent avec les patients dont les parents sont encore trop jeunes pour pouvoir affirmer qu’ils n’attraperont jamais eux-mêmes la maladie. Dans le cas de patients dont on n’est pas vraiment certain qu’ils soient effectivement des cas uniques dans leur famille, on parle de “SLA probablement sporadique”.

Le mécanisme de génèse de la SLA sporadique

La majeure partie des recherches en laboratoire sont effectuées sur des souris ou des rats chez lesquels on provoque la SLA par des mutations du SOD1. Tout le monde espère bien sûr que ce qui se passe lors de l'apparition de la SLA associée au SOD1 sera également représentatif pour toutes les autres formes de SLA. On ne sait pas grand-chose au sujet du mécanisme de genèse de la SLA sporadique. La plupart des spécialistes pensent que cette maladie provient d'une interaction entre des prédispositions héréditaires, l'âge et l'un ou l'autre *facteur environnemental*. On a dans ce contexte cherché parmi de nombreux autres facteurs une éventuelle influence de virus, de produits toxiques, de blessures ou d'accidents, mais sans succès. Certains mettent dès lors déjà en doute le fait qu'un élément environnemental puisse jouer quelque rôle que ce soit.

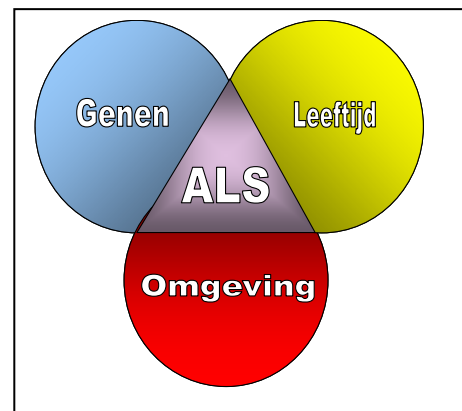


Illustration 2. On suppose que la SLA sporadique provient d'une combinaison de prédispositions héréditaires, du vieillissement du système nerveux et éventuellement de facteurs environnementaux.

Que *l'âge* pourrait jouer un rôle est l'évidence même. La SLA touche en effet surtout des personnes âgées de 50 à 70 ans. Elle est rare entre 30 et 50 ans, et pour ainsi dire exceptionnelle chez les personnes de moins de 30 ans. Le vieillissement du système nerveux joue donc apparemment bel et bien un rôle dans le mécanisme de genèse de la maladie.

La *prédisposition héréditaire* est une notion difficile. Il ne s'agit en effet pas de l'héritage de la maladie elle-même, mais d'une sensibilité, d'une prédisposition à développer la maladie, qui est fixée dans les gènes d'un individu. Elle ne doit même pas être transmise aux descendants, mais naît dans la structure héréditaire unique qui caractérise chaque individu. Les hommes de science pensent que si on parvenait à déchiffrer la structure héréditaire qui prédispose quelqu'un au développement de la SLA, on comprendrait aussi mieux le mécanisme de genèse de la maladie. La compréhension de ce mécanisme est en effet nécessaire pour le développement de thérapies. Voilà aussi pourquoi il est important de rassembler en vue de recherches scientifiques le matériel génétique (ADN) de personnes qui sont atteintes de SLA sporadique. C'est pour cette raison que nous demandons à *tous* les patients, même à ceux qui ne présentent pas de forme héréditaire de la maladie, l'autorisation de prélever un échantillon de leur ADN et de l'étudier. Afin de pouvoir comparer l'ADN des malades avec celui de personnes qui ne sont *pas* atteintes par la SLA (les "contrôles"), nous demandons également souvent un échantillon d'ADN à leur conjoint. Différents projets de recherche en cours à l'université de Louvain tentent d'identifier ces gènes de prédisposition, qu'on appelle également gènes à risque. Pour y arriver, on peut grosso modo procéder de trois façons.

Rechercher des facteurs héréditaires dans la génèse de maladies non héréditaires

La première manière a trait à l'examen des "gènes candidats". Des recherches sur les principes biologiques qui génèrent le dépérissement des neurones moteurs dans le cas de SLA associée au SOD1 ont révélé l'existence d'un certain nombre de systèmes protéiques qui pourraient éventuellement jouer un rôle dans l'apparition de la SLA sporadique. Comme nous l'avons signalé ci-dessus, ces protéines sont produites par la cellule à base de gènes. Ces gènes ont été baptisées "gènes candidats" parce qu'on peut les considérer comme des "candidats" pouvant jouer un rôle au niveau des causes ou du mécanisme de la SLA sporadique. On les examine du même fait chez les personnes atteintes de cette forme-là de SLA. Les gènes qui provoquent des maladies des neurones moteurs chez les souris, sont eux aussi considérés comme des "gènes candidats", car ils peuvent éventuellement aussi jouer un rôle chez l'être humain; c'est pourquoi on examine également ces gènes-là. Un des gènes de ce type qui a été identifié au cours des recherches sur les souris est le gène VEGF, dont on sait qu'il apporte au sein de notre population une contribution à la *prédisposition* que présente une personne à développer la maladie. Il faut toutefois avouer qu'aucun des gènes décelés jusqu'à présent n'a produit de grands effets, et que s'il y avait effet, celui-ci n'affectait qu'une certaine population. Le VEGF comme facteur à risque pour la SLA se retrouve ainsi dans la population flamande et suédoise, ainsi que dans certaines populations anglaises, mais par exemple pas dans la population irlandaise, américaine ou hollandaise. Ces différences reflètent probablement les différences de structure héréditaire des Hollandais, Irlandais, Flamands, etc.

La deuxième façon de découvrir des gènes qui interviennent dans le développement d'une prédisposition à la SLA, consiste en une analyse dite par "linkage". Dans ce cas, on prélève un peu d'ADN auprès des patients et de leurs proches, et l'on vérifie les différences et les ressemblances qui apparaissent dans certaines caractéristiques de l'ADN des patients atteints de SLA et de leurs frères, soeurs et parents. Cette recherche présente le grand avantage de ne pas partir de "gènes candidats", qui sont par la force des choses déjà le résultat d'une sélection qui peut s'avérer fautive. Elle a par contre le désavantage d'être très compliquée du point de vue statistique, et de rendre très difficile la vérification de l'interaction des différents gènes de prédisposition. Les méthodes nécessaires pour ce type de recherches s'améliorent toutefois d'année en année, et l'on est donc en droit d'espérer qu'elles donneront dans un proche avenir des résultats intéressants.

La troisième manière pour identifier les gènes qui interviennent dans la génèse de la maladie fait appel aux "criblages génétiques" d'animaux atteints de SLA. Lors de ces recherches, on essaie de découvrir chez les animaux des gènes qui n'engendrent pas à vrai dire la SLA, mais influencent les caractéristiques de la maladie (âge à laquelle elle apparaît, gravité de la maladie, endroit où elle prend naissance, etc.). On obtient ces indications en traitant un animal qui développe la SLA à cause de mutations dans le gène SOD1 avec des produits qui provoquent un tas de changements dans l'ADN (d'où le terme "génétique"). On tente ensuite d'identifier les animaux qui ne développent par exemple plus la SLA, malgré qu'ils soient porteurs d'un changement de SOD1 (d'où le terme "criblage"). Ces animaux ont subi une modification de leur structure héréditaire, qui est de la plus haute importance

pour la maladie, puisqu'elle va même, comme dans l'exemple donné, jusqu'à l'éradiquer. Ces gènes peuvent être identifiés et ensuite contrôlés chez l'être humain, ou même être utilisés dans le développement de médicaments. On offre ainsi à la nature la possibilité de suggérer elle-même quels gènes intéressants méritent un examen plus approfondi. Il va de soi que de telles recherches nécessitent l'utilisation de petits animaux faciles à examiner. Les rats, les souris et les autres animaux dont on se sert d'habitude dans les laboratoires, ne font pas vraiment l'affaire. Nous avons dès lors conçu le projet de développer pour la SLA une espèce animale mieux appropriée à ce genre d'examen. Il s'agit du poisson-zèbre (Illustration 3). Les poissons-zèbres peuvent en effet vivre dans un espace limité et pondent chaque semaine un tas d'oeufs, qui permettent de vérifier dans des délais très brefs l'effet de certains gènes. En introduisant des mutations du SOD1, nous espérons obtenir des poissons dans lesquels les neurones moteurs vont dépérir et donc engendrer la SLA. Dès que ce poisson aura vu le jour, nous pourrons entamer des recherches qui devraient permettre d'identifier les gènes qui diminuent ou augmentent la gravité de la maladie, afin de pouvoir les examiner par la suite chez l'homme.



Illustration 3. Le poisson-zèbre adulte mesure environ 3 cm (à gauche). L'embryon du poisson-zèbre (à droite et fortement agrandi) fait à peine 1 à 2 mm, est transparent et se développe dans l'eau.

Une espèce animale de petite taille comme le poisson-zèbre, présente encore un autre avantage au niveau des recherches sur la SLA. Elle peut en effet être utilisée pour étudier à très brève échéance des produits ayant d'éventuels effets thérapeutiques. A l'heure actuelle, ce genre d'examen est pratiqué sur des souris et même des rats atteints de SLA SOD1. Cet examen est très cher et prend en plus beaucoup de temps. Chez le poisson, il y a moyen d'examiner aisément et rapidement des matières minuscules. Pour l'étude de matières plus volumineuses il faudra néanmoins toujours faire appel à des souris ou des rats.

Les espèces animales de taille réduite peuvent également être utilisées pour d'autres recherches. Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, la compréhension des mécanismes de vieillissement du système nerveux a une grande importance pour saisir la genèse de la SLA sporadique. Voilà pourquoi certains laboratoires examinent intensivement les mécanismes du vieillissement des neurones moteurs. Ces recherches sont elles aussi effectuées à l'aide de petits animaux tels que les vers et les mouches.

Conclusion

Les scientifiques recherchent intensivement les causes de la SLA sporadique. Ces recherches sont essentielles parce que la toute grande majorité des patients sont atteints de cette forme de la maladie. Le fait de comprendre les mécanismes de sa génèse ne permettra pas seulement de développer un traitement efficace, mais, espérons-le, de l'éradiquer ou d'en empêcher la manifestation.