

LA TRANSMISSION DE L'HEREDITE

Comment se fait-elle ?

Nous savons que l'expérience clinique et les recherches épidémiologiques ont clairement mis en évidence l'existence d'une prédisposition individuelle et, dans une faible mesure, familiale à développer la SEP. Même s'il ne s'agit pas d'une affection héréditaire au sens propre, les bases de cette prédisposition doivent se retrouver dans l'information génétique propre à chaque individu. Il est donc utile de résumer comment se constitue ce patrimoine génétique.

Lors de la fécondation, les parents transmettent à l'enfant une série d'informations biologiques gouvernant les "caractères" (couleur des yeux par exemple) transmissibles d'une génération à l'autre. On appelle "gène" l'unité d'information correspondant à un caractère et l'ensemble des gènes d'un individu est désigné sous le nom de "génom".

On savait depuis longtemps que le message génétique était localisé dans le noyau de l'oeuf fécondé. Vers 1930, il fut possible d'en extraire une substance visqueuse identifiée comme étant l'acide désoxyribonucléique (ADN). En 1962, J. Watson et F. Crick reçurent le prix Nobel pour avoir proposé dès 1953 la représentation dans l'espace d'une molécule d'ADN, connue sous le nom de structure en double hélice.

Il s'agit en effet de deux filaments (brins), chacun se présentant comme un collier dont les perles sont des molécules élémentaires appelées "nucléotides". Elles sont constituées par l'assemblage d'un acide (acide phosphorique), d'un sucre (desoxyribose) et d'une base choisie parmi quatre possibles (Adenine, Thymine, Cytosine et Guanine). Il est donc étonnant de constater que toute l'information génétique, d'une complexité inouïe, est écrite à partir d'un alphabet de quatre lettres seulement (A, T, C, G).

Les deux filaments sont connectés l'un à l'autre par des barreaux, comme une échelle. Les montants de l'échelle sont représentés par une alternance d'acides et de sucres tandis que les bases s'apparient pour former les barreaux selon un schéma strictement obligatoire : A avec T et C avec G. C'est la torsion sur elle-même de cette échelle ainsi constituée, qui donne l'aspect hélicoïdal de l'ADN.

La molécule d'ADN est la plus volumineuse du monde vivant. Chez les êtres inférieurs elle est d'un seul tenant, mais chez l'homme elle est divisée en plusieurs fragments qui, mis bout à bout, atteindraient une longueur de deux mètres. Si toute l'ADN était utilisée, elle pourrait encoder 2 millions de gènes. En réalité la majeure partie de cette molécule est composée de courtes séquences d'acides aminés (7 à 8) qui se répètent très souvent sur toute la longueur de la molécule. On les appelle "satellites" et ne semblent pas avoir de fonction précise. Par contre, ils sont très utiles parce que facilement identifiables à cause de leur petite taille (microsatellites). Lorsqu'ils sont situés à proximité d'un gène, ils permettent de le repérer indirectement. Dans le cadre du projet de l'étude du génome humain aux Etats-Unis, 4.000 microsatellites ont déjà été décrits et mis en corrélation avec de nombreux gènes situés sur l'ensemble des chromosomes. D'autres séquences plus complexes se répètent quelquefois sans que nous leur connaissions de rôle particulier.

Ainsi donc une très grande partie de l'ADN se semble pas avoir de fonction. On a appliqué récemment à l'ADN des tests linguistiques semblables à ceux utilisés pour l'analyse statistique de l'organisation des différents modes de langage. Les résultats montrent que la répartition des acides aminés dans la partie qui ne code pas de protéines, ne se fait pas au hasard mais est bien hiérarchisée, contrairement aux régions où sont situés les gènes responsables de la synthèse des protéines. Ce mode d'organisation hiérarchique est commun aux diverses formes de langage, alors que l'information transmise par codes est extrêmement simple, non grammaticale. Il se pourrait donc que cette partie encore mystérieuse de l'ADN transmette également des informations mais de façon très complexe et sans que nous sachions encore lesquelles. Les fragments de l'ADN qui restent comportent des séquences qui ne se répètent jamais, et qui constituent le support des gènes. Elles sont très longues et responsables chacune de la synthèse d'une seule protéine bien particulière. Ces séquences "uniques" peuvent fabriquer de 50.000 à 200.000 protéines différentes.

Dans une cellule au repos, l'ADN n'est pas visible au microscope, mais pendant la division cellulaire les divers fragments se condensent de façon extraordinaire et s'observent sous la forme de "chromosomes". Dans chaque cellule de l'homme, il existe 23 paires soit 46 chromosomes, dont la dernière détermine le sexe (XX pour la femme et XY pour l'homme). On dit que ces cellules sont "diploïdes".

Un chromosome se présente sous forme de deux bâtonnets parallèles (chromatides) constitués chacun de la même molécule d'ADN. Les chromatides sont accolés sur une très courte distance (centromère) donnant à l'ensemble l'aspect d'un X dont les bras sont de longueur variable. A noter que les deux chromatides d'un chromosome portent les mêmes gènes puisqu'ils sont constitués d'une même

molécule d'ADN. Chacun des chromosomes présente au microscope un aspect particulier, ce qui permet de les numéroter selon une convention internationale (1 à 22 chez l'homme).

La transmission de l'information génétique d'une génération à l'autre se fait au moment de la fécondation. L'ovule et le spermatozoïde ne contiennent chacun que 23 chromosomes (cellules haploïdes) dont le chromosome sexuel X pour l'ovule et soit X soit Y pour le spermatozoïde. C'est donc lui, on le sait, qui détermine le sexe.

L'ovule fécondé par la pénétration d'un spermatozoïde contient cette fois 2×23 chromosomes, c'est-à-dire 23 paires (1 à 22, la dernière étant soit XX soit XY).

Chaque cellule diploïde contient un chromosome d'origine maternelle et un d'origine paternelle, qui forment les paires de chromosomes "homologues". De ce fait, pour chaque caractère phénotypique la cellule possède deux gènes (dits "allèles") en provenance l'un du père, l'autre de la mère.

Cette répartition des chromosomes fait intervenir le hasard à deux reprises.

Nous avons vu que les gamètes (ovule ou spermatozoïde) sont haploïdes mais ils proviennent de cellules souches diploïdes. Dans un processus de division, de multiplication cellulaire normale, la nature reconstitue toujours des cellules diploïdes. Par contre, pour les gamètes, un processus de division particulier (meiose) donne naissance à des cellules haploïdes, ne possédant qu'une moitié du patrimoine génétique, c'est-à-dire l'un ou l'autre des chromosomes de chacune des paires. Cette répartition se fait au hasard et le nombre de combinaisons chromosomiques possibles est d'autant plus élevé que le nombre de ces chromosomes de l'espèce est lui-même élevé.

Le hasard intervient ensuite au moment de la fécondation car c'est lui qui fait que tel spermatozoïde et non tel autre entre dans l'ovule.

Ce "brassage interchromosomique" fait que si deux parents peuvent produire en théorie chacun quatre types de gamètes différents, cette probabilité sera portée au carré lors de la fécondation. Cela fait donc seize patrimoines génétiques potentiels, dont le choix final dépend essentiellement du hasard.

Outre le brassage interchromosomique, il existe également un brassage "intrachromosomique". Il s'effectue lors de la meiose, au moment où les chromosomes de chaque paire (l'un hérité de la mère, l'autre du père) se rapprochent

et s'accrochent sur toute leur longueur pour se séparer ensuite. Au moment de cette séparation, il peut y avoir des échanges de segments de chromatides entre eux qui se font également au hasard. Ce phénomène est appelé "translocation" en français et "crossing over" en anglais. Ceci implique également que le chromosome hérité de la mère peut comporter l'un ou l'autre segment provenant du chromosome paternel par translocation. Ce phénomène pouvant se produire à chaque génération, complique parfois l'interprétation des analyses génétiques familiales.

On voit donc combien le hasard conditionne ce que nous sommes et combien chaque individu peut être différent d'un autre. On comprend aussi pourquoi certains biologistes sont tellement fascinés par le hasard. On comprend enfin pourquoi la SEP, même s'il existe une prédisposition génétique, est relativement rare, survenant au hasard dans nos populations, ce qui répond à la question fréquemment posée par les malades : pourquoi moi et pas un autre ?

Le patrimoine génétique constitué pour la première fois dans l'ovule doit ensuite être transmis à chacune des cellules dont la multiplication innombrable aboutit à la formation d'un être vivant particulier. Ceci est possible grâce au fait que l'ADN, support de toute l'information génétique, est capable de se répliquer. Pour ce faire, la molécule d'ADN se divise dans le sens de la longueur au niveau des liaisons A-T et C-G, comme une fermeture éclair ou comme une échelle dont les barreaux se briseraient successivement par le milieu du premier jusqu'au dernier. Chacun des montants de l'échelle reconstitue ensuite une réplique exacte de la partie manquante à partir de molécules d'acides, de sucres et des quatre bases fondamentales, présentes dans le noyau. Ceci est possible grâce au fait que les quatre lettres de l'alphabet génétique ne peuvent s'apparier que selon le schéma A-T et C-G.

Ensuite chaque chromosome se reconstitue par réunion de deux chromatides et comme celles-ci ont été multipliées par deux, le noyau à ce moment contient deux fois l'information héréditaire de l'espèce, soit 92 chromosomes (2 x 23 paires). Les doubles paires de chromosomes se séparent et se dirigent ensuite vers les deux extrémités du noyau dont la membrane disparaît. La cellule se divise alors en deux parties contenant chacune les 23 paires de chromosomes autour desquelles se reforme un nouveau noyau. Les deux premières cellules ainsi formées contiennent donc exactement la même information génétique et ce processus se reproduit à chaque division cellulaire.

Ce qui différencie un individu d'un autre, c'est l'expression des innombrables caractères transmis par les chromosomes, dont le résultat global constitue le "phénotype" d'une personne. Ce phénotype concerne tous les aspects de l'organisme,

non seulement son aspect extérieur, mais également le fonctionnement des divers organes, de ses mécanismes de défense, sa prédisposition à certaines maladies, etc... La transmission des messages entre l'information génétique et la réalisation du phénotype se fait exclusivement par des protéines.

Les protéines représentent plus de la moitié des constituants d'une cellule et elles jouent un rôle capital dans l'organisation d'un être vivant. Malgré leur énorme diversité, elles sont construites à partir de 20 "briques" seulement, 20 acides aminés.

La fabrication d'une protéine est toujours gouvernée par des instructions provenant d'un gène. On sait que l'alphabet génétique ne comporte que 4 lettres et si chacune est prise isolément, il se pose un problème pour composer 20 mots différents à partir de 4 lettres. C'est ici qu'intervient le "code génétique", basé sur l'association de trois lettres (codon) donnant 64 combinaisons différentes ($4 \times 4 \times 4$), c'est-à-dire beaucoup plus qu'il ne faut pour désigner les 20 acides aminés. Il est curieux d'observer que ce code génétique est commun à tous les êtres vivants, chez les végétaux comme chez les animaux.

Les molécules de protéines sont assemblées dans le cytoplasme cellulaire selon un plan de fabrication stocké dans les gènes correspondants. La transmission des ordres se fait par un messager, l'acide ribonucléique messager (ARN-m), qui est une copie très condensée de l'information génétique, ne contenant que les ordres indispensables.

La nature commence en effet par faire une copie identique de l'ADN du gène impliqué (ARN-prémessager) grâce à un enzyme important, la polymérase, utilisée aujourd'hui par les chercheurs pour réaliser des copies artificielles de certaines régions de l'ADN. L'ARN-prémessager subit ensuite des coupures et des collages. Ce processus a pour but de ne garder que les ordres à transmettre (exons) en éliminant les autres (introns) et à les redispser (réarrangement) bout-à-bout dans une molécule d'ARN-m. Etant donné que près de 90 % de l'information du gène initial a été écartée, l'ARN-m est une molécule beaucoup plus petite que l'ADN initial.

Chez un même individu il peut exister de petites variations dans le "réarrangement", ce qui explique que chez les jumeaux homozygotes, ayant exactement le même matériel génétique au départ, ce réarrangement peut ne pas se faire de façon identique entraînant des différences entre eux au stade de la transmission et de l'expression de l'information. C'est sans doute pour cela que chez des jumeaux homozygotes si l'un est atteint de SEP, l'autre ne l'est pas nécessairement. Cette "concordance" n'est en effet que de 50 %.

L'ARN-m quitte le noyau, pénètre dans le cytoplasme et entre en contact avec les ateliers de fabrication (ribosomes). Ces ribosomes sont de merveilleuses petites machines qui se déplacent le long du filament d'ARN-m, lisant les nucléotides successifs trois par trois (codons) et en fonction du message, choisissent tel ou tel acide aminé pour les enfilet les uns derrière les autres. Contrairement à l'ADN et l'ARN-m, les filaments de protéines se mettent en pelote pour former des molécules présentant des formes diverses. Elles sont ensuite transférées dans les organes auxquels elles sont destinées et y subissent des modifications spécifiques à leurs fonctions. La configuration dans l'espace d'une protéine est aussi importante que sa composition en acides aminés pour lui permettre d'exercer son activité biologique.

La transmission des caractères héréditaires est donc basée sur l'existence de gènes (contenant toute l'information à transmettre) et de nombreuses protéines qui, en fonction de leur forme et de leur composition chimique, construisent les diverses composantes du corps, donnent à chacune un caractère particulier, et en règlent le bon fonctionnement. Une anomalie d'un gène ou d'une seule protéine, peut entraîner ce que l'on appelle une maladie génétique.

Les maladies génétiques

Les maladies génétiques concernent environ un pour cent de la population. Plus de trois mille ont déjà été recensées parmi lesquelles environ cinq cents concernent le système nerveux. Certaines, comme la myopathie ou la maladie de Huntington sont déterminées par un seul gène, un seul "locus morbide". Ces loci morbides uniques sont relativement faciles à identifier et on peut construire des sondes moléculaires, véritables "marqueurs" de la maladie permettant d'en faire le dépistage (conseil génétique). Enfin, ce sont également les maladies pour lesquelles il sera plus facile de corriger l'anomalie par les techniques de thérapie génétique dont certaines viennent d'être appliquées chez l'homme.

Malheureusement, la plupart des affections génétiques, dont la SEP, résultent d'anomalies intéressant plusieurs gènes (multigéniques) appelées maladies à hérédité complexe, et de plus, elles doivent souvent être déclenchées par des facteurs extérieurs (multifactorielles).

L'anomalie d'un gène résulte le plus souvent d'une mutation, c'est-à-dire d'un changement spontané dans la séquence de certaines de ses bases (nucléotides). Il en résulte une modification de la qualité ou de la quantité de la protéine dont il

programme la fabrication et qui est responsable du bon fonctionnement de tel ou tel mécanisme biologique.

Mutations

Ces mutations n'entraînent pas nécessairement des "maladies génétiques" mais peuvent apporter une protection vis-à-vis de certains facteurs extérieurs toxiques ou infectieux. C'est ainsi que certaines mutations survenues dans les gènes responsables du complexe HLA dans les populations du nord de l'Europe ont protégé leurs porteurs contre la peste. Par la force des choses, les survivants ont été sélectionnés naturellement et leur descendance montre une fréquence plus élevée de cette mutation que dans d'autres populations du globe. C'est ce qu'on appelle le déséquilibre d'association (linkage disequilibrium). Une sélection similaire s'est faite au cours des siècles chez les Hollandais des îles Surinames pour une mutation qui les protégeait contre la typhoïde.

Une mutation favorable au début, peut donner lieu à des états pathologiques de nombreux siècles plus tard si les conditions de vie se modifient. C'est ainsi que certaines mutations survenues chez nos ancêtres chasseurs et agriculteurs leur permettaient de maintenir une tension artérielle normale ainsi que des concentrations minimales de glucose et de cholestérol dans le sang alors que la nourriture était rare à cette époque. Nous faisons partie de leurs descendants "sélectionnés" pour cette capacité de vivre avec une alimentation modérée. Certains ont donc émis l'hypothèse que nos organismes répondent à l'abus de sucre, de graisses et de sel si répandu dans nos populations par une fréquence élevée de diabète, d'hypercholestérolémie et d'hypertension artérielle.

La localisation des gènes

Pour localiser une anomalie génétique responsable d'une maladie, une première méthode consiste à observer les chromosomes au microscope et d'y déceler éventuellement une malformation.

Le premier pas consiste à les isoler à partir d'une cellule, le plus souvent un globule blanc (leucocyte). Ces leucocytes sont mis en culture pendant 3 jours, puis on ajoute au milieu un poison (colchicine) qui bloque le processus de division cellulaire au moment où les 23 chromosomes sont bien visibles. On fait alors "gonfler" les cellules pour mieux individualiser les chromosomes et elles sont étalées sur une lame

de verre. Après coloration, les chromosomes sont photographiés. Chacun d'eux est découpé sur le film et rangé suivant une classification internationale. Cette présentation des 22 paires de chromosomes identiques (autosomes) et du chromosome sexuel (gonosome) s'appelle un "caryotype".

Dans certaines maladies, l'anomalie chromosomique est tellement importante qu'elle se voit au microscope. La plus évidente est la présence d'un chromosome supplémentaire. Alors que les chromosomes vont par deux, on observe un troisième provenant de la non-dysjonction d'une des paires au moment de la division cellulaire. Cette anomalie s'appelle "trisomie". Elle peut concerner l'un ou l'autre autosome et le plus souvent n'est pas viable. La plus connue est la trisomie du chromosome 21 (trisomie 21) qui entraîne le mongolisme.

La myopathie de Duchenne, liée au chromosome X, se caractérise par une anomalie beaucoup plus discrète : l'absence d'une petite partie du chromosome (bande) à son extrémité supérieure.

Dans la SEP, les études des caryotypes de nombreux malades ont rapidement montré qu'il n'existait pas d'anomalie chromosomiale visible. Il faut donc recourir à des méthodes plus complexes : les techniques de génétique moléculaire.

Les progrès récents des techniques de la génétique moléculaire ont accru nos possibilités de localiser les gènes liés à l'existence de certaines affections. Dans la méthode dite de "génétique classique", on identifie la protéine responsable de la maladie et on recherche dans le génome la région de l'ADN qui programme sa fabrication. Dans la "génétique inverse", on localise le chromosome porteur de l'anomalie, on identifie le gène et on en déduit la nature de la protéine responsable.

Pour trouver le chromosome pathologique, des cellules sont mises en culture, bloquées dans leur division au moment où les chromosomes sont bien individualisés, et soumises ensuite à un "choc" biochimique qui les fait éclater. Les chromosomes sont recueillis dans une solution, et colorés avec une substance fluorescente de façon spécifique en fonction des couples des bases nucléotides A-T ou G-C. Au cours de leur passage dans une fine tubulure, un rayon laser permet de les identifier grâce à leur fluorescence spécifique et de les séparer.

Le chromosome, c'est-à-dire un morceau de la molécule d'ADN qui dans sa totalité constitue notre génome, est ensuite coupé en petits fragments grâce à des ciseaux biochimiques appelés "enzymes de restriction". Ceux-ci coupent l'ADN chaque fois qu'ils rencontrent une certaine séquence et aucun segment n'a la même

taille. Il faut également signaler que, au cours de l'évolution, les régions qui entourent les gènes subissent fréquemment des mutations qui n'affectent qu'une des paires du chromosome. Il arrive donc que les deux paires, ayant un nombre de séquences différent, ont par le fait même, une longueur différente. Ce phénomène particulier porte le nom de "polymorphisme de longueur des fragments de restriction" (RFLP en anglais). Ces anomalies permettent parfois de détecter une coïncidence entre une maladie monogénique, donc liée à une seule des paires du chromosome si elle est associée à un site de polymorphisme. Celui-ci résulte de mutations ne concernant que de courtes séquences facilement repérables.

L'ensemble des fragments est déposé sur une lame recouverte d'un gel et soumis à un champ électrique (électrophorèse). Ils se mobilisent et se rangent en fonction de leur taille, donnant après coloration une image caractérisée par une colonne de bandes noires à intervalles irréguliers. Chaque bande a ses propres caractéristiques de migration, ce qui permet de la retrouver toujours à la même place et de l'identifier.

Pour localiser la bande, c'est-à-dire le fragment du chromosome où se situe l'anomalie génétique, on compare les électrophorèses d'un chromosome provenant de plusieurs personnes porteuses de la maladie, avec celles du même chromosome prélevé chez des personnes saines. Une bande occupant la même position chez tous les malades mais dont on ne retrouve jamais l'équivalent chez des individus sains contient l'anomalie chromosomique. Cette opération devant être répétée pour chacun des 23 chromosomes, on imagine que si le principe paraît simple, sa réalisation demande un travail long et fastidieux.

Une autre méthode est basée sur la "cartographie génétique" c'est-à-dire l'analyse des distances entre diverses régions d'un chromosome porteuses d'un gène (locus) et appréciée en terme de "distance génétique".

Il faut rappeler qu'au tout début des processus de la division cellulaire, les paires de chromosomes se rapprochent et s'accolent, pour se séparer ensuite. Au moment de cette séparation, il peut y avoir échange de matériel génétique entre les deux chromosomes, ce phénomène étant appelé recombinaison ou translocation (crossing-over). Ces recombinaisons se font au hasard mais plus leurs régions (loci) sont proches l'une de l'autre sur un chromosome, moins elles ont de chance de s'échanger. La distance entre deux loci est donc directement proportionnelle à la fréquence des recombinaisons.

Les distances génétiques sont déterminées par un calcul statistique programmé par ordinateur. Il consiste à tester dans une famille, si la maladie et un marqueur

particulier sont transmis de façon indépendante ou non, autrement dit s'il existe une liaison entre la maladie et une certaine fraction de recombinaison (Lod score). L'efficacité de cette technique dépend des caractères génétiques de la maladie et de la possibilité de disposer de familles où existent de nombreux individus porteurs du gène. La myopathie de Duchenne dont on savait déjà que le gène responsable se trouvait sur le chromosome X, fut la première affection neuro-musculaire étudiée avec cette technique.

Les techniques récentes de génétique moléculaire permettent de préciser davantage encore la localisation du locus responsable sur l'ADN. On sait que les enzymes de restriction sont capables non seulement de couper en divers fragments le génome dans sa totalité, mais aussi un seul chromosome ou même une partie de chromosome. A partir de ces fragments on a donc constitué une "bibliothèque génétique", c'est-à-dire une série de séquences spécifiques d'ADN contenant une information génétique. Des segments ainsi isolés sont insérés dans une bactérie où ils se multiplient. Ils sont ensuite conservés pour une utilisation ultérieure.

On peut aussi constituer une bibliothèque génétique à partir de "DNA complémentaire", c'est-à-dire à partir de RNA messenger prélevé dans un tissu où le gène recherché est exprimé. Le RNA-m, on le sait, reproduit fidèlement les séquences du DNA indispensables à la synthèse des protéines. Cette méthode facile à énoncer, est techniquement longue et difficile.

Les sondes moléculaires sont des fragments de DNA sous forme de simple brins choisis au hasard dans une bibliothèque génétique. Ces sondes sont "marquées" par un produit radioactif qui permet de les identifier sur une plaque radiographique. Elles sont mises en contact avec un fragment de chromosome dont on veut déterminer les séquences. Si les séquences qui les composent correspondent à celles d'une certaine région d'un fragment de restriction du chromosome, elles le "reconnaissent", s'y fixent et permettent ainsi, en autoradiographie, de voir sur quelle bande cette séquence particulière se trouve. Cette technique, appelée "hybridation" est fastidieuse, car elle équivaut à essayer des centaines de trousseaux de clés pour tenter d'ouvrir une serrure. A noter qu'elle peut être appliquée sur des coupes microscopiques de tissus humains, permettant ainsi de localiser avec grande précision le RNA-m responsable de la synthèse de la protéine que l'on veut étudier.

Si l'on connaît la protéine responsable de la pathologie (la dystrophine dans la myopathie de Duchenne par exemple), les sondes de DNA complémentaires préparées à partir du RNA-m codant la protéine sont très précises et permettent de localiser le gène lui-même, plutôt qu'un fragment de restriction situé à proximité. Ces

sondes sont déjà d'application dans le diagnostic prénatal de certaines affections génétiques.

Ces techniques sont encore facilitées par l'utilisation de "microsondes" moléculaires, constituées d'une séquence de quelques bases seulement (20 en moyenne), suffisante pour repérer un fragment de DNA. Il en est ainsi notamment en médecine légale pour établir la cartographie des minisatellites du DNA d'un individu présumé coupable pour la comparer à celle obtenue à partir de fragments de tissu ou de sang suspectés lui appartenir. Les minisatellites sont en effet de très courtes séquences répétitives, particulières à chaque individu, qui peuvent être visualisées simultanément sur toute la longueur de l'ADN sur une seule plaque photographique.

La réaction en chaîne par la polymérase (PCR en anglais) est une technique permettant de reproduire l'ADN en laboratoire en grande quantité et en très peu de temps. C'est probablement le plus grand progrès en technique biologique depuis vingt ans. Le principe est simple mais n'est devenu applicable que depuis la mise au point de polymérase résistante à la chaleur et d'appareils permettant de chauffer puis de reproduire l'ADN de façon cyclique. On sait en effet que l'ADN chauffé se divise spontanément en deux brins par rupture des barreaux de l'échelle, mais que lors du refroidissement les deux brins s'assemblent à nouveau.

Le principe est donc d'ajouter de la polymérase résistante à la chaleur à de l'ADN et de chauffer l'ensemble. Un peu avant la température d'ébullition, les brins de chaque molécule d'ADN se séparent. La polymérase intervient alors pour permettre la synthèse de deux nouveaux brins, strictement semblables aux deux brins initiaux. Le milieu contient donc à ce moment quatre brins, qui lors du refroidissement vont se recombinaisonner pour former cette fois deux molécules d'ADN. L'appareil porte à nouveau le milieu presque à ébullition puis le refroidit et à chaque cycle le nombre de molécules d'ADN est doublé, donnant ainsi une multiplication successive (2, 4, 8, 16, etc...) de l'ADN. Cette technique est complexe en réalité mais elle peut être acquise en quelques semaines dans un laboratoire de biologie bien entraîné. Elle a donc connu un grand succès et est déjà d'usage courant en médecine pour détecter de très faibles quantités d'antigènes et permettre un diagnostic d'infection par un micro-organisme, même en dehors de tout signe clinique. Elle permet également l'analyse de l'ADN à partir d'une seule cellule (spermatozoïde par exemple) ou d'un fragment de cheveu. Elle facilite les conseils génétiques en permettant de mettre rapidement en évidence des mutations nouvelles ou déjà connues.

Toutes ces techniques sont actuellement appliquées pour localiser les gènes

responsables de la synthèse des protéines anormales, à la base de la physiopathologie de certaines maladies. Dans la SEP elles sont utilisées dans l'espoir de mettre en évidence les gènes responsables des anomalies immunitaires observées au niveau de certains récepteurs cellulaires ou de médiateurs chimiques. Malheureusement elles ne sont pas infaillibles et des problèmes techniques peuvent donner de faux résultats. Ceci explique que les observations faites dans ce domaine par divers laboratoires sont souvent discordantes jusqu'à présent.

Un espoir : la greffe de gènes

Le fait de connaître le ou les gènes responsables d'une pathologie a fait naître l'espoir de pouvoir les corriger par des techniques de génétique moléculaire, notamment la greffe de gènes. Dans la SEP, nous n'avons pas identifié de gène directement responsable et il est peu probable qu'il existe. Par contre, pour d'autres maladies, il est raisonnable de penser qu'au début du XXI^{ème} siècle, cette thérapie génétique qui, rappelons le, commence seulement à être utilisée chez l'homme, permettra de corriger certaines anomalies, notamment immunitaires.

Les techniques de transfert des gènes sont encore à un stade expérimental et sont surtout étudiées chez des rats et des souris. Elles sont ensuite appliquées chez des primates avant d'être utilisées chez l'homme.

Les méthodes explorées pour l'instant utilisent comme moyen de transport certains mutants de virus dans lequel on a introduit le gène. Ces virus infectent les cellules cibles (transfection) et y introduisent le gène. On peut également enfermer l'ADN du gène dans une structure spéciale (liposome) ayant la propriété de pénétrer les membranes cellulaires. Enfin l'ADN emprisonné dans des particules microscopiques accélérées peut être injecté mécaniquement dans un tissu grâce à un "canon à gène".

Sur le plan technique, la "recombinaison homologue" qui permet d'introduire dans une cellule des séquences normales qui vont prendre la place des séquences anormales, semble la plus intéressante. Elle présente l'avantage, par rapport à la transfection ou l'injection, que le gène pathologique est remplacé par une copie normale, d'origine exogène, dans sa localisation naturelle.

On peut également envisager d'implanter dans un organe des cellules dont les gènes ont été corrigés en culture de tissu (cellules transgéniques). Dans la SEP cette technique pourrait être utilisée par exemple pour corriger les anomalies génétiques

responsables du mauvais fonctionnement de certains lymphocytes, en injectant des cellules transgéniques dans la moelle osseuse ou par voie veineuse. Il reste cependant encore de nombreux et difficiles problèmes à résoudre notamment en ce qui concerne la tolérance de ces "greffes" et la durée de leur efficacité.

Enfin une technique toute récente est celle des gènes "suicides". Ces gènes produisent des protéines qui rendent la cellule sensible à un agent toxique précis ou encodent directement des substances toxiques qui détruisent la cellule. Cette méthode pourrait être utilisée pour éliminer une variété de lymphocytes considérés comme responsables de la progression de la SEP.

Lorsqu'une maladie n'a pas son équivalent chez l'animal et qu'elle résulte d'une anomalie génétique, la greffe de ce gène chez l'animal permet parfois de provoquer la maladie et d'obtenir ainsi un modèle expérimental précieux. Dans la sclérose latérale amyotrophique par exemple, appelée maladie de Charcot dans les pays de langue française, on a découvert récemment que la forme familiale est associée à une anomalie du gène programmant la fabrication d'une protéine qui protège les cellules nerveuses motrices de la moelle contre certaines substances toxiques. En injectant ce gène anormal à des souris (animal transgénique) on a pu obtenir des animaux qui développent une maladie neurologique semblable à la maladie de Charcot.

Dans le cas de la SEP, il existe une souris transgénique qui reproduit les conditions nécessaires à l'apparition de la maladie, à savoir le déclenchement par un facteur extérieur d'une attaque du SNC par un système immunitaire génétiquement mal programmé. Ce modèle, qui n'est cependant pas la réplique exacte de la SEP chez l'homme, nous aidera sans doute à mieux comprendre les circonstances dans lesquelles la SEP se déclare et peut-être comment l'en empêcher.

Aujourd'hui cependant la thérapie génétique, dans le domaine de la SEP en tout cas, relève davantage de l'expérimentation en laboratoire que d'une application clinique et elle ne sera pas disponible avant de nombreuses années. De plus cette thérapie génétique posera problème car même si nous découvrons le gène responsable de la prédisposition à la SEP, que nous sommes capables de le corriger et de protéger les malades potentiels que sont certains enfants, il n'en reste pas moins qu'ils ont au maximum une chance sur deux de développer plus tard la maladie. Ce pourcentage ne justifierait pas de leur appliquer un traitement sans doute agressif. Peut-être pourrons nous résoudre en partie ce dilemme en dépistant les enfants à haut risque, par exemple en mettant en évidence des anomalies biochimiques indiquant que les processus auto-immunitaires sont déjà enclenchés. On sait par exemple que la

présence de certaines protéines dans le liquide céphalo-rachidien ou de zones de démyélinisation cliniquement silencieuses mais déjà visibles à l'IRM, précèdent de plusieurs années les signes cliniques de la maladie.