

Un exemple de prédiction de susceptibilité :

Le diabète juvénile

Daniel Cohen

Les maladies dans lesquelles le défaut d'un seul gène intervient (maladies dites monogéniques) ont un mode d'hérédité relativement simple. Elles sont, soit *dominantes*, quand le gène est transmis d'un parent malade à certains de ses enfants (50 % des enfants), soit *récessives* lorsqu'un gène défectueux est transmis par les deux parents sains à un enfant (25 % des enfants). Dans ce dernier cas c'est la réunion chez le même enfant d'un gène défectueux en double dose qui permet à la maladie de se produire.

Il en va tout autrement des maladies dans lesquelles plusieurs gènes interviennent (maladies dites polygéniques). Le fait que ces divers gènes sont situés sur des chromosomes différents explique que le mode de transmission de ces maladies soit très complexe.

On soupçonne rarement l'extrême fréquence de ces maladies polygéniques qui jouent un rôle considérable en pathologie. Les maladies cardio-vasculaires, si préoccupantes dans nos sociétés, sont probablement d'origine polygénique.

Nous prendrons ici comme exemple le diabète juvénile (dit encore insulino-dépendant) dont la fréquence, en France, est grande (1 individu sur 2.000 à 3.000) et qui peut être même plus grande au nord de l'Europe ou aux Etats-Unis (1 pour 500).

Son caractère génétique est affirmé par son apparition répétée dans certaines familles. Parfois un parent et un enfant sont atteints. Ailleurs, les parents sont indemnes mais un enfant, voire plusieurs enfants sont atteints. L'apparition de la maladie se situe dans l'enfance ou, au plus tard, dans l'adolescence. On ignore tout des facteurs qui déclenchent la maladie. On a invoqué le rôle de virus, mais celui-ci n'a jamais été démontré. Et, pourtant, l'existence d'un tel facteur (ou de tels facteurs) est indéniable puisque lorsque dans une paire de jumeaux vrais, l'un d'eux est atteint, l'autre n'a qu'une chance sur deux de l'être. Donc, malgré une identité génétique totale, la maladie ne frappe pas toujours ; ce qui revient à dire qu'un agent déclenchant présent dans l'environnement est nécessaire.

Pour le diabète juvénile, comme pour un certain nombre d'autres maladies polygéniques, on connaît déjà la localisation d'un des gènes responsables. En effet, le diabète juvénile est plus fréquemment rencontré chez les individus qui possèdent un certain antigène du système HLA, ce qui indique qu'un gène HLA ou un gène très proche est impliqué dans la maladie.

Rappelons ce qu'est le système HLA. C'est un système de groupe tissulaire qui conditionne le succès des transplantations par la présence d'antigènes à la surface de toutes les cellules de l'organisme. Leurs variations et leurs combinaisons sont si nombreuses que chaque individu présente une formule qui lui est propre.

En ce qui concerne le diabète juvénile ce sont les variantes du gène HLA-DR qui nous importe. On connaît actuellement 10 formes différentes du produit de ce gène : DR1 à DRw10. Or, les diabétiques se recrutent essentiellement parmi les individus porteurs de la variante DR3 ou DR4, ou mieux, à la fois DR3 et DR4. Par exemple, dans la population française, les individus DR3/DR4 sont rares (1 % environ) alors que chez les diabétiques ils sont fréquents (30 à 50 %). Par la détermination de ces groupes tissulaires on peut donc déjà dépister les individus à risques.

Mais, le système HLA n'est pas le seul intéressé. D'autres gènes sont impliqués dans la maladie. Ceci est clairement démontré en comparant les risques des jumeaux monozygotes dont nous avons parlé (une chance sur deux) avec ceux des frères (ou soeurs) qui ont reçu les mêmes groupes tissulaires HLA. En effet, si seuls les gènes HLA étaient impliqués, le risque de ces frères (que l'on nomme HLA identique) serait le même que celui des jumeaux. Or, il n'en est rien : il est de 25 % environ, soit une chance sur quatre. Il y a donc une grande différence qui est certainement due à l'influence d'autres gènes inconnus.

Ainsi, le risque de contracter le diabète juvénile est-il progressivement précisé :

- Un individu quelconque de la population : 1/2000
- Un individu DR3/DR4 de la population : 1/200
- Un frère quelconque d'un enfant diabétique : 1/10
- Un frère HLA identique d'un enfant diabétique : 1/4
- Un frère jumeau d'un enfant diabétique : 1/2

Telle est la situation présente. Mais la science a fait récemment d'énormes progrès et, grâce à la biologie moléculaire, il est maintenant possible d'aller plus loin.

En effet, les outils modernes de "génie génétique" nous permettent de disséquer la longue molécule d'ADN qui porte le code de notre patrimoine génétique.

Ainsi a-t-il été possible de préciser plus avant quels sont, parmi les individus DR3 ou DR4, ceux qui avaient un risque supérieur. Le degré de prédiction s'est ainsi accru considérablement. Bientôt il sera possible de détecter très exactement les gènes HLA (ou proches de HLA) qui sont responsables de la prédisposition spéciale au diabète juvénile et, donc, d'en faire le *dépistage systématique* ; tout d'abord dans les familles déjà éprouvées puis, plus tard, dans la population générale.

On peut se demander si ce programme est utopique et s'il est économiquement réalisable ? Certes, actuellement, les tests de biologie moléculaire sont très onéreux. Mais on cherche pourtant à mettre au point des techniques plus économiques et, surtout, automatisées, de façon à pouvoir les étendre à une grande fraction de la population.

En supposant que ceci soit réalisable, à qui faudrait-il les appliquer et à quel moment ? Doit-on les pratiquer *in utero* avant la naissance ou après celle-ci ? Ceci permettra-t-il de faire quelque chose pour prévenir l'affection ? La réponse commence à se dessiner car on sait maintenant que si l'on détecte le diabète suffisamment tôt et que l'on traite ces enfants très précocement, à l'aide de certains agents immunosuppresseurs, des résultats très encourageants peuvent être obtenus. Dès maintenant on peut donc espérer appliquer un traitement préventif dans les familles chez lesquelles des cas sont déjà survenus et, plus tard, mettre en place un dépistage systématique n'est peut-être pas impossible...

Mais, on souhaite aller plus loin dans la

connaissance du mécanisme génétique du diabète juvénile et, pour cela, repérer les autres gènes (non HLA) responsables. C'est dans ce but que le Professeur Jean DAUSSET a créé le Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) où est accumulé le génome de plusieurs centaines d'individus appartenant à des familles très nombreuses. Les globules blancs de ceux-ci ont été "immortalisés", pouvant se reproduire indéfiniment en culture. De la sorte, le précieux matériel génétique de ces individus pourra-t-il être pérennisé et, sur ce matériel commun, un énorme effort collaboratif international va, sans doute, permettre de localiser de nombreux gènes présentant des variations (gènes polymorphes). Certains d'entre eux se montreront sûrement associés au diabète juvénile.

Ainsi le diabète juvénile se présente-t-il comme un modèle pour les nombreuses autres maladies polygéniques. La stratégie suivie pour son étude peut être étendue à bien d'autres affections ce qui permettra de mettre en place une véritable médecine préventive personnalisée, donc plus économique et surtout plus efficace, en attendant que la compréhension des mécanismes intimes de la maladie permette un traitement curatif.

Daniel COHEN
Généticien
Professeur à l'Institut de Recherche
sur les maladies du Sang
Hôpital Saint-Louis (Paris)