



Dominique CHARRON

Dominique Charron est professeur à l'Université Paris - Diderot où il enseigne l'immunologie et plus particulièrement l'immunogénétique.

Médecin-chercheur, il dirige une unité Inserm et est chef de service d'un laboratoire de l'hôpital Saint-Louis. Il est chargé de réaliser le typage génétique, à travers les groupes HLA, de tous les donneurs et receveurs de greffes de moelle mais aussi de tout type de greffes.

Dominique Charron a passé trois ans aux Etats-Unis où il a réalisé des découvertes importantes sur le rôle biologique de l'histocompatibilité et notamment de certaines molécules. La conférence vise à aborder ce système comme une marque de l'identité.

Identité biologique

Pour le biologiste que je suis, et pour le monde entier, le système biologique constitutif de l'identité est celui qui a été découvert par Jean Dausset et qui lui a valu le prix Nobel, le système HLA ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'homme.

La diversité biologique dont je vais parler est celle qui définit l'individu comme tel. Je ne compte pas traiter de l'identité biologique au niveau de la cellule, de la molécule ou du génome, ni de la diversité de l'espèce. Je pense que depuis la controverse de Valladolid, nous savons que nous, les humains, sommes tous identiques ; mais nous savons aussi que nous sommes tous différents : il suffit de nous regarder pour le constater.

Je suis amené à vous présenter un certain nombre de données biologiques et scientifiques en guise d'illustration plus qu'à titre d'information technique. Mon exposé est complexe, ce qui n'est pas très étonnant dans la mesure où le système de l'identifiant biologique est appelé « complexe majeur d'histocompatibilité ». Bien qu'il soit complexe et majeur, ce système a été mis en évidence par des techniques très simples de sérologie - avant la découverte de l'ADN - et des méthodes également très simples de génétique (la ségrégation familiale et la fré-

quence dans les populations d'un trait génétique). Alors qu'il est possible chez l'animal d'étudier les ségrégations génétiques familiales expérimentalement, il s'est agi chez l'homme de faire appel à la génétique de population, c'est-à-dire à l'ethnogénétique.

Le terme « population » peut en effet faire référence à la population du globe qui est - pour certains aspects de la génétique - homogène. Dans le système constitutif de l'identité, des variations sont liées à l'évolution et des différences ethnogéographiques persistent.

Je suis pour ma part arrivé dans le domaine de l'immunogénétique dans les années 80 et souhaite vous parler des recherches de ces vingt dernières années qui ont culminé à produire et publier pour la première fois la séquence ADN complète d'un système biologique humain et fonctionnel : le système HLA. Ce système génétique existe dans de nombreuses espèces et était d'ores et déjà présent dans les espèces vivant sur la terre il y a 400 millions d'années. Il est également le nôtre, dans une version adaptée à l'existence humaine. Il est devenu complexe, non pas parce qu'il était livré à lui-même. Dans ce cas-là, ne servant rien, le système se serait épuisé et serait resté sous forme de pseudo-gène. Ce système a

tance à de nombreuses maladies - essentiellement polygéniques - c'est-à-dire aux maladies auto-immunes, ainsi qu'à la maladie monogénique la plus fréquente du monde, l'hémochromatose. Certains gènes du CMH contribuent au contrôle des infections, de la schizophrénie et des cancers.

Pendant de nombreuses années, et peut-être du fait du dogmatisme de la génétique et des généticiens, nous avons cru que tout était inscrit dans les gènes, que le gène était une séquence d'ADN dont les variations étaient prédictives de maladies et que modifier l'ADN permettait de supprimer la maladie. Le code génétique ADN est une réalité. Néanmoins, il n'explique pas tout. L'épi-génétique - c'est-à-dire ce qui entoure l'ADN - joue également un rôle. Parmi les techniques utilisées, citons celle consistant à savoir si les gènes sont ou non méthylés.

Nous connaissons maintenant tout le génome du système HLA dans le détail. Il n'est pas impossible qu'à un coût raisonnable et d'ici dix ans environ, nous disposions tous de l'information sur notre génome. Celle-ci peut être très utile mais ne constitue pas pour autant la réponse à toutes les questions que nous nous posons.

Le système HLA étant le système le plus développé, il est souvent le premier utilisé en biologie pour réaliser des études pilotes. Nous avons ainsi pu constater - concernant l'épi-génétique - qu'il existait des variations individuelles. Les gènes ne servent qu'à

contribuer à l'expression. Ils ne sont pas les seuls déterminants, l'environnement aussi est essentiel.

La vision « holistique » - terme qui a été très mal perçu par les médias - recouvre l'ensemble (gène + environnement). En effet, il est très important de considérer que la diversité du système HLA et de ce qui s'exprime pour constituer notre identité réside à la fois dans les gènes, dans la régulation des gènes, dans l'environnement génique ainsi que dans d'autres facteurs. Cette vision holistique commence seulement à être prise en compte, compte tenu de la complexité systémique qui l'accompagne.

Le système biologique HLA est utilisé en médecine depuis plus de 30 ans. Il comporte de nombreux allèles (formes alternatives) (2 750 allèles en octobre 2007). Nous présentons tous certains de ces allèles, dans des combinaisons nombreuses. Ceci signifie qu'en dehors des jumeaux monozygotes, présenter un HLA identique est quasiment impossible, et ce même si la variabilité est restreinte dans certaines régions du globe. L'incompatibilité HLA est une réalité.

Toutes ces données sont accessibles de par le monde grâce à une organisation pionnière mise en œuvre. Cette information très précise sert de base à tous les laboratoires de biologie et de recherche médicale et à la transplantation. Elle a été obtenue au cours de coopérations internationales. Les pionniers ont constaté dans les années 60

qu'ils ne parviendraient jamais à faire de la recherche, seuls et à aboutir à des résultats pertinents. Ils se sont donc rapprochés. Travailler en équipe constitue le mot d'ordre actuel. Mais rappelons que dans les années 60, la collaboration et le partage des résultats constituaient une vraie rupture méthodologique et épistémologique. Jean Dausset avait organisé un premier atelier à Evian – réunion rassemblant tous les laboratoires du monde. Je l'ai ensuite organisé avec Renée Fauchet à Saint-Malo, puis à Paris. Le prochain atelier aura lieu en 2008 au Brésil. Tel est le seul

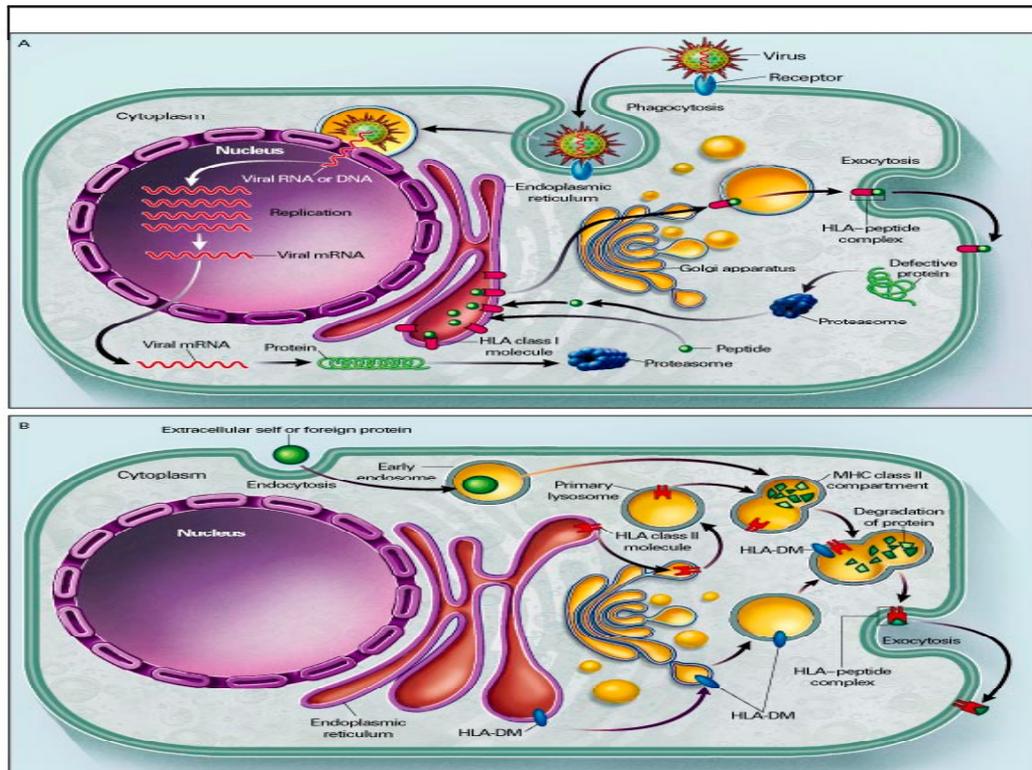
moyen du progrès, nous mettre tous ensemble pour pouvoir obtenir suffisamment de résultats, les confronter et les vérifier. Il n'est donc pas étonnant que nous nous retrouvions lors d'une conférence sur la responsabilité scientifique universelle.

Toute cette diversité est complexe et abstraite. Mais toutes ces séquences et ces variabilités servent à quelque chose de très simple. Parce que les molécules constitutives d'un ensemble sont légèrement différentes chez chaque individu, ledit en-

28

Identité
biologique

Antigen processing



semble est capable de reconnaître très particulièrement et d'accueillir en son sein un peptide, c'est-à-dire un morceau de protéine antigénique- ce dernier étant issu du monde extérieur, c'est-à-dire en grande partie du monde des pathogènes (virus, bactéries, parasites). Au cours de l'évolution des espèces, puis de l'espèce humaine, nous avons été confrontés à des virus. Le système immunitaire s'est développé pour reconnaître ces virus par petits morceaux et, en les reconnaissant, pour déclencher une réponse immunitaire capable de détruire ces cellules contenant des virus en leur sein. Comme dans tout combat, celui-ci peut déboucher sur trois situations. Des molécules HLA peuvent perdre le combat et disparaître alors ; les individus qui portent ces molécules disparaissent également et n'ont plus de descendance. Toutes les molécules HLA existant aujourd'hui sont celles qui étaient dès l'origine les plus opérationnelles, c'est-à-dire celles qui permettent de gagner le combat (le combat de la grippe par exemple). Dans une phase intermédiaire, les cellules et les molécules qui se rencontrent ne gagnent ni ne perdent totalement. Et le système au lieu de reconnaître quelque chose de très différent du soi (l'individu) va se reconnaître soi-même. Le phénomène est à l'origine des maladies auto-immunes (diabète, sclérose en plaques...).

Cette identité biologique n'est pas constituée au départ pour chaque individu. Elle est construite au cours de l'évolution, en réponse au monde extérieur. Une autre situation

très particulière mérite d'être décrite, celle des jumeaux monozygotes ou de « l'individu cloné ». Même avec un génome identique, deux individus génétiquement identiques - parce qu'ils vont rencontrer au cours de leur vie différents pathogènes - vont se diversifier très rapidement. Si l'on s'adresse à leurs gènes du récepteur T ou des immunoglobulines, l'analyse génétique de leurs lymphocytes sera différente. Mon but n'est pas de défendre le clonage humain, mais de vous rassurer. Il n'existera jamais deux personnes génétiquement totalement identiques sur l'ensemble de leurs gènes. Les gènes de l'immunité seront toujours différents. Le cas des greffes illustre bien que la reconstitution immunitaire qui se développe est spécifique.

Il est de la responsabilité du scientifique de communiquer ces informations et de les qualifier. Mais il est de la responsabilité de la société de les comprendre et de les utiliser au mieux.

Ainsi, le système HLA est un système de qualification de l'identité et même si au final, nous sommes tous différents, connaître les variations géographiques de la répartition des gènes HLA est utile en médecine pour prédire les risques épidémiologiques infectieux par exemple et la composition optimale des fichiers de donneurs pour les greffes.

En allant au-delà de la question de l'identité, le système HLA est un système biologi-

que porteur d'informations nous permettant d'intégrer notre connaissance des sciences du vivant. Nous savons que ce système est un dialogue entre l'environnement et soi-même.

Pour en revenir à la génétique des populations, nous savons que les populations présentes de par le monde n'ont pas rencontré les mêmes virus. La présence d'eaux stagnantes ou le niveau des températures différentes sont à l'origine de la présence de pathogènes différents qui connaissent eux-mêmes leur propre évolution. Certains ont disparu ; d'autres ont survécu et se sont diversifiés.

Les marqueurs HLA (ou marqueurs génétiques) sont – avec les langages et les pratiques agricoles – les trois outils de l'anthropologie et de l'étude des migrations des populations humaines. Ces informations scientifiques permettent de suivre l'origine géographique des populations.

Laurent Degos et Jean Dausset avaient réalisé une étude très intéressante en allant chercher ces informations sur l'Île de Pâques. Par ailleurs, on peut également s'apercevoir que la Sardaigne et la Finlande présentent une communauté génétique HLA très forte, avec des conséquences médicales importantes. Elles s'expliquent par les migrations de populations au cours du temps. A titre d'anecdote, l'hôpital Saint-Louis inauguré par Henri IV fête aujourd'hui ses 400 ans. Saint-Louis a été emprisonné à Mansoura,

en Egypte, avec l'ensemble de sa garnison. Nous coopérons avec l'Université égyptienne de Mansoura et avons réalisé une étude HLA montrant la présence de gènes ressemblant aux gènes d'une population française classique. Il est d'ailleurs très étonnant de se promener à Mansoura et de rencontrer des individus aux yeux bleus. Leurs gènes HLA confirment l'origine française de leurs ancêtres !!!

Cet exemple illustre de façon anecdotique une réalité : connaître les migrations n'est pas seulement un élément pour la science mais a des implications médicales. Les leucémies nécessitent très souvent des greffes de moelle. Or lorsqu'aucun donneur n'est présent dans la famille – les frères et sœurs ont des chances d'être HLA identiques – il faut rechercher ce donneur dans la population mondiale. Il existe des registres de donneurs volontaires de moelle. Jean Bernard et Jean Dausset ont créé ensemble France - Greffe de moelle. Cette initiative a été développée au niveau mondial et l'on compte aujourd'hui plus de 11 millions de donneurs enregistrés.

Lors de l'accident de Tchernobyl, l'un des pilotes irradiés a eu besoin d'une greffe de moelle. Il était soigné à Seattle, où les greffes de moelle ont été développées très tôt. L'hôpital cherchait un donneur ; il s'est avéré que celui-ci était localisé à Besançon. Il s'agissait d'un Russe immigré en 1917.

Le même phénomène existe pour la transplantation d'organes dans la mesure où la compatibilité doit être maximum. C'est la raison pour laquelle des organismes de santé publique sont en charge de contrôler la distribution des organes.

La diversité génétique nous est constitutive dans la mesure où elle est ce qui nous permet de répondre aux maladies infectieuses et de les prévenir. Dresser cette carte individuelle permet de prédire, de prévenir et d'anticiper certains traitements. Je pense que c'est dans cette direction que la médecine du XIX^e siècle fera le plus de progrès.

Le complexe majeur d'histocompatibilité est le plus important pour la diversité ; mais il est redondant. D'autres systèmes existent. Il est notamment intéressant de faire un parallèle entre l'identité définie par le système immunitaire et le fait que nous ayons été confrontés à des pathogènes, et l'immunopharmacogénétique. Les médicaments sont métabolisés dans l'organisme, grâce à des enzymes. Ce sont des produits chimiques qui n'appartiennent pas au mon-

de du vivant mais que nous avons très probablement rencontrés avant qu'il ne s'agisse de médicaments – à savoir dans notre nourriture (celle qui permet de survivre ou celle qui tue). Le cytochrome P450 – système qui nous permet de métaboliser les médicaments – est très proche dans son concept du système HLA. Il s'agit de deux systèmes génétiques qui ont co-évolué. Nous savons d'ailleurs que dans le cas de certains médicaments, il existe un risque de toxicité. Certains gènes HLA contrôlent la réponse iatrogène au médicament. Ce phénomène peut notamment se produire dans le cas du virus du sida lorsque les patients sont traités par un médicament antiviral.

Ainsi, nous avons défini le « soi biologique ». Je crois que l'on doit introduire désormais le « soi thérapeutique ». L'identité biologique nous constitue, nous permet de répondre aux agressions extérieures mais permet également de soigner plus efficacement. Le développement de la pharmacogénétique doit permettre d'aller dans ce sens. C'est une étape vers le développement de la médecine anticipative.

Dominique CHARRON
Professeur d'immunologie
Université Paris-Diderot,
Chef du service d'immunologie
et d'histocompatibilité,
Hôpital Saint-Louis, Paris,
Directeur de l'Unité 662 Inserm
Dominique.charron@sls.aphp.fr