

Winston ne pouvait pas être  
ma première cigarette.

Winston. Quand on sait ce que le plaisir veut dire.

## POURQUOI NOUS SOMMES INÉGAUX DEVANT LA MALADIE

*Notre « force de frappe » antimicrobes est commandée par un mécanisme génétique variable avec chaque individu : c'est le « système HLA ». On vient seulement de découvrir comment il fonctionne.*

● Pourquoi certains d'entre nous tombent-ils malades et pas d'autres ?

Un français, le Prof. Jean Dausset, vient de trouver la réponse à cette question. Sa découverte a été annoncée récemment à Paris lors du Premier symposium international sur les prédispositions aux maladies (1). Si nous naissons inégaux devant la maladie c'est parce que notre système de surveillance et de défense est dirigé par un « quartier général » biochimique, qu'on appelle le « système HLA » et qui peut avoir ses faiblesses, selon les individus.

Depuis longtemps notre conception de la maladie a évolué et on n'invoque plus les notions de fatalité ou de châtement céleste. On n'invoque plus non plus la notion de « terrain », très à la mode au début de ce siècle. Dorénavant on ne parlera plus non plus de « prédisposition ».

Dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme, sauf dans les globules rouges (qui n'ont pas de noyau), se trouvent des chromosomes. On en compte 23 paires chez l'homme. Ces chromosomes sont constitués d'un acide, l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui est l'élément primordial de la cellule puisqu'il contient tout le pa-

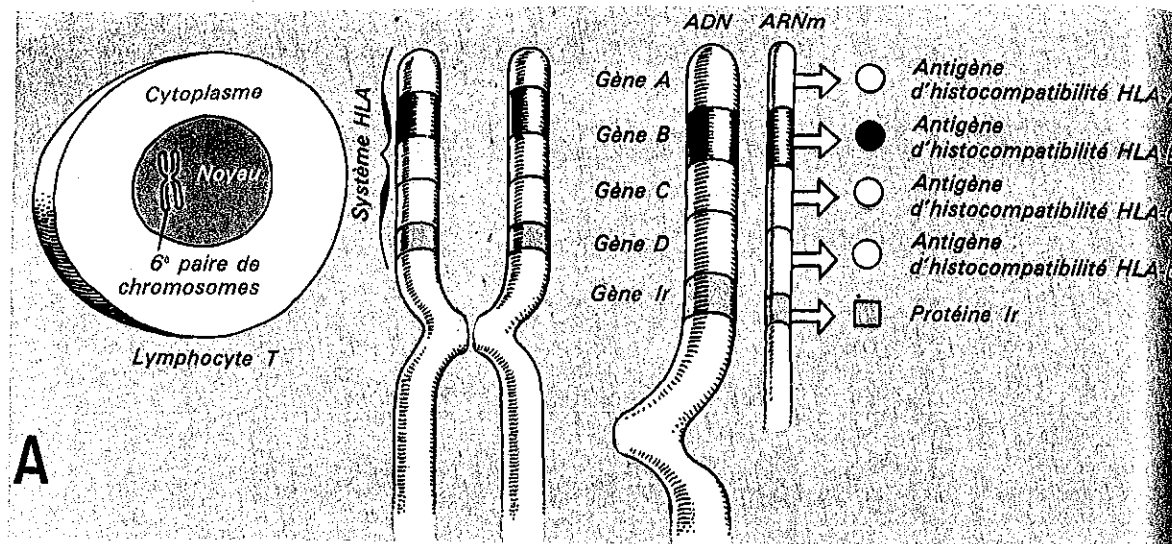
trimoine génétique. Celui-ci est matérialisé sur l'ADN sous forme d'un code.

Au microscope, l'ADN apparaît comme une échelle enroulée en spirales. Le long de chacun des deux montants s'alignent les gènes, c'est-à-dire de petites unités d'ADN, dont chacun porte le plan d'un caractère, comme par exemple la couleur des yeux, la pigmentation de la peau, etc. Tous ces caractères sont matérialisés par des protéines fabriquées justement à partir des plans portés par les gènes.

Le système HLA (Human Leucocyte Antigen) n'est rien d'autre qu'un ensemble de gènes, c'est-à-dire une portion d'ADN, que les biologistes ont localisé sur la sixième paire de chromosomes. Chaque homme possède donc deux systèmes HLA : un sur chaque chromosome de la paire. Les gènes de ce système codent également des protéines qui servent de « système d'alarme et de surveillance » à l'organisme. Autrement dit, le système HLA est le « commandant en chef » de la surveillance et les protéines sont les espions. Grâce à ce « service de surveillance », l'organisme humain peut détecter la présence de tout étranger à l'intérieur de l'enceinte de la peau.

Dans le système HLA on a localisé quatre gènes : HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D. Comme tout humain possède deux systèmes

(1) Organisé par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST) et le Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

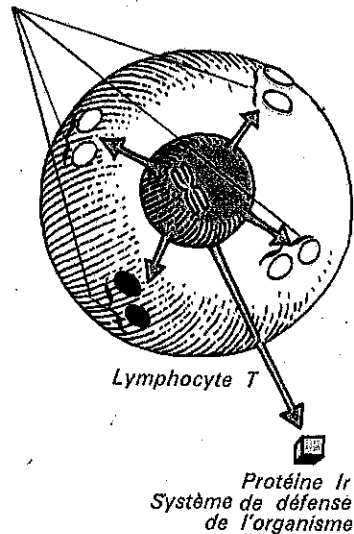


HLA, ces deux systèmes codent huit protéines. Ces huit protéines ne sont pas les mêmes selon les individus, ce qui confère à chacun de nous une profonde originalité. En effet, les biologistes ont montré que le gène HLA-A peut, dans la nature, s'exprimer de quinze façons différentes c'est-à-dire qu'il peut coder quinze protéines A différentes. Autrement dit, le gène HLA-A peut se présenter sous quinze variantes, appelées allèles par les généticiens. Le gène HLA-B peut, lui, s'exprimer de vingt façons différentes. Il possède donc vingt allèles codant chacun pour une des vingt protéines B. Cependant, il reste vraisemblablement encore des allèles à déterminer, tant pour le gène A que pour le gène B. Enfin, les gènes HLA-C et HLA-D codent respectivement pour au moins 5 ou 6 protéines.

Compte tenu des quinze allèles de A et des vingt allèles de B, il existe 300 combinaisons possibles entre les gènes HLA-A et HLA-B. Comme tous les chromosomes non sexuels vont par paire (l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle), il s'ensuit que le nombre de combinaisons différentes est de 45 000. Et si l'on combine l'ensemble des allèles des quatre gènes HLA, on arrive à des milliards de possibilités. Comme ce jeu de combinaisons existe depuis que l'homme est homme, c'est-à-dire depuis des millions d'années et qu'il s'étend sur des milliards d'individus, on aboutit au fait que chaque individu est profondément original par rapport à son voisin. Par exemple, un sujet possédant la formule HLA-A1/B5/CW3/DW6 et A1/B7/CW2/DW5 sera différent du sujet HLA-A1/B5/CW2/DW4 et A3/B12/CW1/DW6.

Comme nous l'avons déjà dit, les huit protéines du système HLA (appelées marqueurs ou antigènes d'histocompatibilité) marquent chaque individu d'un sceau personnel. Ces huit protéines se trouvent à la surface des membranes de toutes les cellules nucléées de l'organisme.

Système de surveillance de l'organisme



De ce fait, toutes les cellules d'un même sujet se reconnaissent entre elles et reconnaissent comme étrangère toute cellule d'un autre individu. Enfin, toute modification des marques d'une cellule a pour conséquence la perte de reconnaissance de cette cellule comme propre à l'organisme. Elle est alors reconnue comme étrangère et rejetée.

Bien que toutes les cellules nucléées soient marquées, il existe des variations quantitatives entre les diverses catégories de cellules. Les lymphocytes et les cellules de la rate contiennent un grand nombre de marqueurs, alors que les cellules nerveuses en contiennent très peu. Les spermatozoïdes en contiennent un nombre haploïde, alors que les autres cellules de l'organisme en contiennent un nombre diploïde. En effet, les spermatozoïdes qui n'ont que 23 chro-

mosomes ne possèdent, par conséquent, qu'un seul système HLA.

Quand un envahisseur étranger, un microbe ou encore un organe greffé, par exemple, franchit les frontières de l'organisme, tous les marqueurs des cellules et notamment ceux d'une variété de globules blancs, les lymphocytes, sont mis en état d'alerte. Aussitôt, ces lymphocytes, qui sont aussi des « soldats » chargés des défenses de l'organisme partent à l'attaque.

Formés initialement dans la moelle osseuse, les lymphocytes sont constitués en trois « divisions » : les lymphocytes T, B et K. Sur le plan fonctionnel ces « divisions » ont chacune un rôle bien défini et coopèrent entre elles.

Les lymphocytes T sont ainsi appelés parce qu'ils subissent une différenciation dans le thymus. Ces lymphocytes sont les « fantassins » de l'organisme. Ils attaquent au corps à corps

les agresseurs, qui dès qu'ils sont touchés meurent empoisonnés. En effet, ces lymphocytes T sécrètent des produits appelés médiateurs lymphocytaires dont certains sont des poisons extrêmement violents. Ce mécanisme appelé *immunité à médiation cellulaire* est impliqué notamment dans le rejet des greffes et les réactions vis-à-vis d'agresseurs bactériens ou viraux.

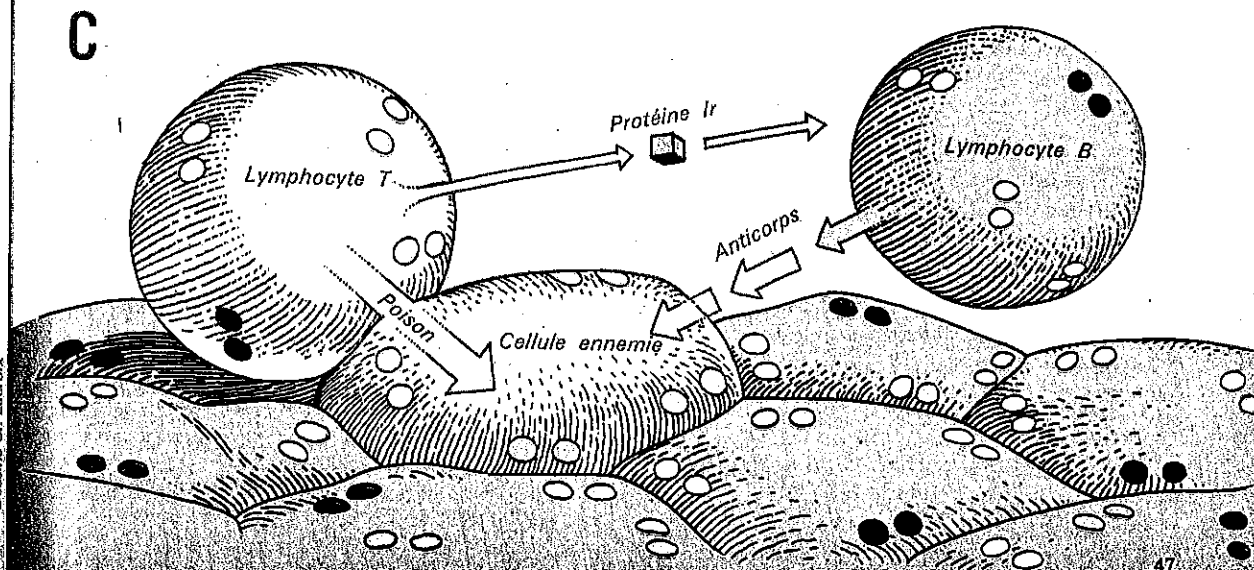
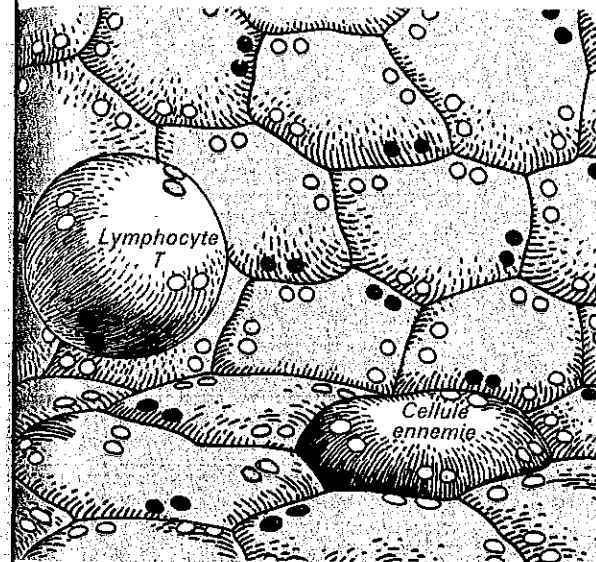
Les phases du combat ont pu être décomposées. Sur la membrane des lymphocytes T on a trouvé des récepteurs qui ont la propriété d'être activés par des récepteurs complémentaires, présents, eux, sur la surface de l'agresseur. Cette complémentarité des récepteurs peut être comparée à une clé qui ouvrirait la bonne serrure. Dès que le lymphocyte T est activé, il grossit et se divise en lymphocytes-fils qui ont les mêmes récepteurs que leur « père ». Ces lymphocytes-fils s'accrochent sur l'agresseur et lui injectent leur poison.

### L'HORLOGERIE DU SYSTÈME HLA

**A** Le noyau de toutes les cellules humaines (les lymphocytes T, par exemple) contient 23 paires de chromosomes. Sur la sixième paire se trouve le système HLA. C'est un fragment d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui comprend 5 gènes. Par l'intermédiaire d'un acide ribonucléique messager (ARNm) le message porté par ces gènes est traduit en protéines. Ce sont d'une part les antigènes d'histocompatibilité A, B, C, D et d'autre part la protéine Ii.

**B** Comme tout individu possède deux systèmes HLA (un sur chaque chromosome de la sixième paire), 8 antigènes d'histocompatibilité sont fabriqués. Ils se fixent sur la membrane de la cellule. Ces antigènes de surveillance sont spécifiques pour chaque individu.

**C** Le système de surveillance du lymphocyte T reconnaît la cellule ennemie, du fait qu'elle porte des antigènes d'histocompatibilité différents. Le lymphocyte T se fixe sur elle et lui injecte son poison. Puis, à l'aide de sa protéine Ii, il alerte un autre globule blanc, le lymphocyte B qui bombardera la cellule ennemie d'anticorps.



Au contraire, dans l'immunité humorale qui a lieu au niveau du sang, ce sont les lymphocytes B qui entrent en jeu. Ces lymphocytes sont des « artilleurs » qui attaquent les agresseurs en les bombardant de substances qu'ils sécrètent : les anticorps. Les lymphocytes B sont ainsi appelés parce que leur maturation dépend, chez les oiseaux, d'un organe appelé bourse de Fabricius. La membrane de ces lymphocytes possède aussi des récepteurs, connus sous le nom d'immunoglobulines, pouvant aussi être activés par les récepteurs complémentaires, présents eux, sur l'agresseur. Le lymphocyte activé grossit et se divise en cellules-filles possédant des anticorps dont elles assaillent les agresseurs.

### Quand le système HLA va mal, tout va mal

Enfin, les lymphocytes K appelés cellules tueuses ont un rôle de commando. Leur fonction est de se fixer sur certains anticorps « non amorcés » libérés par les lymphocytes B. De ce contact résulte une activation des anticorps qui peuvent alors détruire l'agresseur.

En plus des lymphocytes, il existe une autre « division » qui intervient également dans les défenses de l'organisme. Il s'agit aussi d'une variété de globules blancs que l'on appelle macrophages. Ce sont des cellules bourrées d'enzymes destructrices. Contrairement aux lymphocytes qui sont les « soldats » proprement dits, les macrophages appartiennent au « génie ». Ils sont chargés de digérer les cadavres laissés sur le terrain.

Entre les différentes « divisions », il existe une coopération dont les ordres viennent d'en haut, c'est-à-dire du « commandant en chef » des défenses immunitaires : le système HLA.

Cette coordination se fait par l'intermédiaire de substances que l'on vient récemment de découvrir. Dans toute attaque on constate que les lymphocytes T interviennent les premiers. Puis ceux-ci alertent les lymphocytes B à l'aide de substances véhiculées par les macrophages. On a remarqué aussi que la coopération entre les T et les B pouvait être soit facilitatrice soit inhibitrice. Cela est dû au fait qu'il existe deux sortes de lymphocytes T.

Ceux qui ont une action stimulante sont les « T helpers », alors que ceux qui ont une action inhibitrice sont les « T suppressors ». Le déterminisme de cette action contraire s'explique par le fait que ces deux types de lymphocytes sécrètent une substance inhibitrice ou facilitatrice qui agit directement sur les lymphocytes B. Par exemple, il arrive que des sujets qui se sont immunisés contre un virus ou qui ont rejeté une greffe, ont un sang très pauvre en anticorps. Seule explication possible : les lymphocytes T sont entrés en action alors que les B sont restés inactifs.

Récemment, on a montré que ces substances modulatrices de la réponse immunitaire étaient codées par un gène Ir (Immune response) situé sur le système HLA, à proximité des quatre gènes (HLA-A, B, C et D). Ce gène Ir est le « commandant en chef » des défenses immunitaires dont nous avons parlé.

On voit donc que le système HLA intervient directement dans la reconnaissance de l'agresseur et dans la stratégie employée pour l'anéantir. Par conséquent, le moindre défaut de ce système est la porte ouverte aux maladies. Ce système peut, selon les hypothèses envisagées, se dérégler de plusieurs façons. Il peut s'agir d'une anomalie des gènes, HLA-A, B, C et D produite dans la nuit des temps et transmise génétiquement jusqu'à aujourd'hui.

Dans ce cas le système HLA reconnaît mal l'agresseur et le laisse faire ses ravages.

Autre hypothèse : on a remarqué que les antigènes d'histocompatibilité, c'est-à-dire les protéines fabriquées par le système HLA, pouvaient être modifiées par certains virus. Dans ce cas, la cellule parasitée par le virus est reconnue comme étrangère et elle est rejetée. Cette possibilité de rejet cellulaire est un moyen de défense de l'organisme. Pourtant, il arrive parfois que le virus s'installe aux commandes de la cellule sans la modifier. Il s'ensuit donc un non-rejet de la cellule infectée, permettant la prolifération de la maladie. Enfin, dernière hypothèse il peut s'agir d'une mauvaise modulation de la réponse immunitaire, provoquée par un défaut du gène Ir.

Plusieurs laboratoires au monde et notamment celui du Prof. Jean Dausset à l'Hôpital St-Louis, s'attachent actuellement à associer de nombreuses maladies avec le système HLA.

Les premiers travaux ont été effectués chez la souris. Chez cet animal il existe un système similaire au système HLA, le système H-2. Comme pour l'homme, les antigènes d'histocompatibilité du système H-2 sont codés génétiquement. Or, on a constaté que certaines lignées de souris étaient sensibles au virus de la leucémie, alors que d'autres lignées étaient résistantes. Il a pu être montré que cette résistance était sous la dépendance du gène Ir.

A partir de cette constatation, le Prof. Jean Dausset et son équipe ont entrepris des travaux pour rechercher chez l'homme atteint de leucémie, une susceptibilité semblable, liée à HLA mais les résultats semblent pour l'instant négatifs. Pour d'autres maladies il existe des preuves formelles de l'association.

**Rhumatologie.** L'association la plus frappante est celle de la spondylarthrite ankylosante avec le marqueur HLA-B27. Ce marqueur ne se trouve que dans 8 % de l'ensemble de la population, alors que 95 % des sujets atteints de cette maladie le possèdent. Ceci a été vérifié en Europe, chez les Indiens et les Noirs d'Amérique et au Japon.

**Dermatologie.** Le psoriasis serait lui aussi associé au HLA-B27, tandis que la maladie de Dühring qui est aussi une maladie de la peau, serait, elle, liée au HLA-B8. Enfin, la maladie de Behcet, maladie de la peau et des muqueuses, serait nettement associée à HLA-B5.

**Gastro-entérologie.** La maladie coeliaque de l'enfant et de l'adulte (qui se manifeste par une intolérance au gluten) serait étroitement liée

### PRINCIPALES MALADIES ASSOCIÉES A HLA

| MALADIE  | ANTIGÈNE D'HISTOCOMPATIBILITÉ | FREQUENCE PARMI LES MALADES | FREQUENCE DANS LA POPULATION | RISQUE CHEZ LES PORTEURS |
|--|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Rhumatologie</b>  |                               |                             |                              |                          |
| Spondylarthrite ankylosante                                | B 27                          | 93 %                        | 6 %                          | × 120                    |
| Syndrome de Reiter   | B 27                          | 76 %                        | 6 %                          | × 40                     |
| Uvérite antérieure aiguë                                   | B 27                          | 55 %                        | 6 %                          | × 30                     |
| Arthrite juvénile  | B 27                          | 31 %                        | 6 %                          | × 4                      |
| Sacro-Iléite à salmonelle                                  | B 27                          | 80 %                        | 6 %                          | × 24                     |
| <b>Neurologie</b>  |                               |                             |                              |                          |
| Sclérose en plaques  | DW 2                          | 70 %                        | 16 %                         | × 5                      |
| Myasthénie   | B 8                           | 58 %                        | 23 %                         | × 4                      |
| <b>Dermatologie</b>  |                               |                             |                              |                          |
| Psoriasis  | BW 17<br>B 13                 | 29 %<br>17 %                | 7 %<br>4,3 %                 | × 5<br>× 5               |
| Psoriasis avec atteinte articulaire axiale (sacro-iliaque) | B 27                          | 27 %                        | 6 %                          | × 5                      |
| Psoriasis avec atteinte articulaire périphérique           | BW 38                         | 27 %                        | 1 %                          | × 11                     |
| Psoriasis pustulent  | B 27                          | 26 %                        | 6 %                          | × 4                      |
| Maladie de Behçet  | B 5                           | 71 %                        | 13 %                         | × 6                      |
| Maladie de Dühring   | B 8                           | 52 %                        | 23 %                         | × 4                      |
| <b>Gastro-entérologie</b>                                  |                               |                             |                              |                          |
| Maladie coeliaque  | B 8                           | 72 %                        | 23 %                         | × 8                      |
| Hémochromatose   | A 3                           | 78 %                        | 27 %                         | × 9                      |
| Hépatite chronique active                                  | DW 3                          | 66 %                        | 17 %                         | × 10                     |
| Anémie pernicieuse   | B 7                           | 40 %                        | 25 %                         | × 2                      |
| <b>Endocrinologie</b>                                      |                               |                             |                              |                          |
| Diabète juvénile   | B 8<br>BW 15                  | 39 %<br>34 %                | 23 %<br>18 %                 | × 2<br>× 2               |
| Maladie d'Addison  | B 8                           | 50 %                        | 23 %                         | × 4                      |
| Maladie de Basedow   | B 8                           | 45 %                        | 23 %                         | × 3                      |
| Thyroïdite subaiguë  | BW 35                         | 80 %                        | 10 %                         | × 22                     |
| <b>Immunopathologie</b>                                    |                               |                             |                              |                          |
| Lupus érythémateux aigu                                    | B 8                           | 30 %                        | 15 %                         | × 2                      |
| Maladie de Gougerot-Sjögren                                | DW 3                          | 58 %                        | 17 %                         | × 7                      |
| Sarcoidose   | B 8                           | 33 %                        | 23 %                         | × 2                      |

à HLA-B8, alors que dans l'intolérance au lait de vache, pourtant très proche de l'intolérance au gluten, aucune association n'a été trouvée. Enfin, l'hépatite chronique serait liée à HLA-B8, marqueur qui se retrouve chez 37 % des malades.

**Neurologie.** Dans le cas de la sclérose en plaques, les gènes HLA-A, B, C et D ne semblent pas réellement en cause, alors que le gène Ir de réponse immunitaire le serait. Par contre,

la myasthénie serait, elle, associée au HLA-B8.

La connaissance des associations marqueurs-maladies permet de déterminer dans une population les sujets à haut risque. Ainsi, la connaissance de l'association HLA-B27 avec la spondylarthrite ankylosante dont les symptômes cliniques apparaissent entre 15 et 25 ans, permet de rechercher dans les familles, les sujets portant ce marqueur et, par un diagnostic précoce, de les traiter très tôt. De même, pour la maladie de Behcet dont il n'existe pas actuellement de diagnostic sûr, la recherche du marqueur HLA-B8 a une très grande importance.

Le système HLA, comme nous l'avons dit, est impliqué dans le rejet des greffes et aussi dans les transfusions sanguines. Donc pour qu'une greffe ou une transfusion réussisse, il faut non seulement une compatibilité impérative des groupes sanguins (ou système ABO) mais aussi une proche compatibilité entre le système HLA du donneur et celui du receveur. Cette situation est idéalement réalisée chez les jumeaux vrais. Actuellement, l'Association France-Transplant présidée par le Prof. Jean Dausset recrute des donneurs volontaires de sang et d'organes dont la « carte d'identité génétique » est mise sur ordinateur. De ce fait, à partir d'une liste considérable de donneurs, il est possible de trouver le donneur convenable qui est en quelque sorte le « frère jumeau » du malade.

### Une boussole pour se diriger dans la nuit des temps

Dans un tout autre domaine, le système HLA présente un très grand intérêt pour déterminer l'origine des populations.

Nous avons dit que la combinaison de l'ensemble des allèles des quatre gènes HLA conduit à des milliards de possibilités, d'où l'extrême polymorphisme du système HLA qui réduit presque à néant l'éventualité de trouver dans le monde deux individus non apparentés ayant une formule HLA identique. Cependant, on retrouve dans les diverses populations du monde des associations préférentielles entre les millions d'allèles du système HLA. Ainsi, à la suite de travaux internationaux sur cinquante-quatre populations différentes, on s'est aperçu que le « marqueur » HLA-A1 est particulier aux Causasiens ; les marqueurs HLA-AW36, HLA-AW43 et HLA-BW42 aux Négroïdes ; HLA-AW22 aux Australoïdes ; enfin HLA-AW34 se rencontre surtout en Indonésie et HLA-B21 sur le pourtour de la Méditerranée. Bientôt il sera possible de dresser l'arbre généalogique des populations et de déterminer avec exactitude l'origine de certains peuples mystérieux comme les Basques, les Lapons et les Sardes.