

Association Française des Polyarthritiques

& des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

53 rue Compans - Esc. 46 - 75019 Paris

E-mail : afp@nerim.net - www.polyarthrite.org

Tél. : 01 400 30 200 - Fax : 01 400 30 209



LE PROFESSIONNEL DU MOIS : **INTERVIEW DU DR FRANCOIS CORNELIS,** **DIRECTEUR DU LABORATOIRE GENHOTEL** **A LA GENOPOLE D'EVRY**

Les patients PR se posent souvent la question : « Pourquoi moi ? » Qu'est ce que le médecin peut leur répondre ?

Le médecin peut répondre en considérant la vision actuelle du déclenchement de la maladie : la PR touche les personnes génétiquement prédisposées, exposées à un facteur d'environnement qui déclenche la maladie. Les facteurs génétiques sont décrits dans la réponse à la 2ème question et les facteurs d'environnement dans celle de la 4ème question.

Pourquoi moi ? C'est donc d'abord parce que vous avez dans votre patrimoine génétique une combinaison de facteurs qui constituent un terrain favorable pour le déclenchement de la maladie. Ce terrain ne suffit pas, comme le montrent les études de vrais jumeaux : le risque pour le deuxième jumeau de déclarer la maladie, quand le premier est atteint, n'est que de 12 % au cours de la vie alors qu'il possède le même patrimoine génétique. Si vous êtes atteint, c'est donc qu'un facteur d'environnement a déclenché la maladie chez vous, qui êtes génétiquement prédisposé.

Pouvez-vous expliquer la différence entre les termes « gènes », « variants génétiques », « facteurs génétiques » ?

Vous trouverez une réponse détaillée et illustrée, prenant pour exemple la PR, dans le document "Comprendre la Génétique", librement disponible sur le site internet du laboratoire GenHotel-EA3886 : www.genhotel.com ou auprès de l'AFP^{ric}. En résumé, notre patrimoine génétique, dont une copie est présente dans chacune de nos 100.000 milliards de cellules, est constitué de 46 chromosomes, deux lots de 23 provenant de chaque parent. Chaque lot contient l'équivalent d'un texte composé de 3 milliards de caractères écrit dans un alphabet à 4 lettres, A, C, G, T. Ce texte contient environ 30.000 paragraphes qui ont la capacité de donner une instruction précise à une cellule, ce sont les gènes. Il existe plusieurs millions de variants d'écriture entre deux lots de chromosomes qui expliquent la diversité de la population humaine. Par convention, une variation rare (moins de 1% des lots de chromosomes) est appelée une mutation et une variation fréquente (à partir de 1%), un polymorphisme ou variant génétique. Certains variants sont plus fréquents chez les personnes atteintes d'une maladie donnée que dans la population générale. Un tel variant, souvent associé à d'autres variants à proximité immédiate sur le chromosome qui le porte, représente un facteur génétique de la maladie. Les maladies multifactorielles, comme la PR, font intervenir dans leur déterminisme plusieurs facteurs génétiques ainsi que des facteurs d'environnement. Pour la PR, 4 facteurs génétiques sont définitivement confirmés, grâce aux études familiales de GenHotel soutenues par l'AFP^{ric}, 6 autres sont fortement suggérés. Aucun des mécanismes biologiques précis sous-jacents n'est encore identifié. La compréhension des mécanismes impliquant les facteurs génétiques ouvre la voie vers un traitement définitif de la maladie.

L'identification de ces variants génétiques favorisant chez les patients atteints de PR est-elle associée à un pronostic d'évolution de la maladie ? (plus ou moins érosive, plus ou moins inflammatoire ?)

Dans une certaine mesure, certains variants génétiques influencent le pronostic : certaines combinaisons de variants du premier facteur (HLA-DRB1) influencent la gravité de la maladie (plus ou moins érosive). Le deuxième, le troisième et probablement le quatrième facteur prédisposent exclusivement à la polyarthrite, avec auto-anticorps (facteur rhumatoïde ou anticorps anti-peptides citrullinés), la forme la plus fréquente. Cependant, actuellement, la contribution de la génétique à l'évaluation du pronostic est beaucoup trop imprécise pour pouvoir être utilisée en pratique médicale à l'échelle individuelle.

Les facteurs environnementaux qui influencent le déclenchement de la PR sont encore mal connus ; à part le tabac, en connaît-on d'autres ?

Les facteurs d'environnement qui sont susceptibles de déclencher la PR sont en effet très mal connus. Le tabac influence semble-t-il le déclenchement de la PR, seulement dans sa forme à auto-anticorps et principalement chez les personnes porteuses de variants particuliers du premier gène (HLA-DRB1). De nombreuses autres pistes sont à l'étude sans qu'aucune ne soit démontrée : les hormones sexuelles féminines, les infections, le stress psychologique notamment.

Il semble qu'il existe plusieurs formes de PR ; est-il fantaisiste de penser que cela peut correspondre à des influences différentes de la part des gènes ? des facteurs d'environnement ? du système immunitaire ?

Il est clair qu'il existe différentes formes de PR : avec ou sans érosion articulaire, avec ou sans auto-anticorps, notamment. Le système immunitaire contribue directement à la différence entre les formes avec ou sans auto-anticorps puisque les anticorps sont produits par le système immunitaire. La contribution différente des facteurs génétiques selon les formes de la maladie est déjà établie et celle du tabac semble impliquée essentiellement dans la forme à auto-anticorps. L'un des objectifs de la recherche est de préciser les interactions complexes à l'œuvre dans les différentes formes, afin d'identifier les mécanismes précis pour disposer de cibles, permettant d'envisager un traitement capable d'éradiquer la PR dans chacune de ses formes.