

Paris, le 18 octobre 2004

## **Une meilleure compréhension des bases génétiques des maladies auto-immunes.**

**Le complexe majeur d'histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigens), joue un rôle central dans le fonctionnement du système immunitaire, notamment lors du rejet de greffe. Il intervient, aussi, dans la prédisposition à de nombreuses maladies, en particulier les maladies auto-immunes.**

**En étudiant la myasthénie, une maladie auto-immune qui touche les muscles, l'équipe Inserm U 580 de Henri-Jean Garchon a démontré le rôle majeur de gènes de la région de classe III dans la survenue de la maladie. De plus, pour la première fois, l'influence du complexe HLA sur la production des auto-anticorps a été démontrée.**

**Ce travail, publié dans PNAS et soutenu financièrement par l'Association Française contre les Myopathies grâce aux dons du Téléthon, devrait permettre de mieux comprendre le rôle du complexe HLA dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes et dans la réponse anticorps.**

**[L'extrait](#) est accessible en ligne.**

Le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), découvert par Jean Dausset, joue un rôle essentiel dans la plupart des processus immunitaires. Pendant longtemps, ce rôle a été attribué aux seuls gènes de classe I et de classe II (ceux-ci codent les molécules présentant les antigènes aux lymphocytes T) du complexe HLA. On suspectait qu'à eux seuls, ces gènes ne permettaient pas d'expliquer la prédisposition aux maladies auto-immunes, d'autant que le complexe HLA est la région du génome humain la plus riche en gènes. De plus, ces gènes sont transmis en bloc de génération en génération et cette complexité rend difficile la distinction de leurs rôles respectifs.

L'équipe de Henri-Jean Garchon a abordé cette question en prenant comme modèle la myasthénie (*fatigue du muscle*), une maladie auto-immune relativement rare qui touche 1 personne sur 10 000 en France. La cible de la réponse auto-immune y est bien connue. La majorité des personnes atteintes développent des auto-anticorps produits par des lymphocytes B dans le thymus et dirigés contre les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, au niveau de la jonction neuromusculaire. Ces anticorps bloquent la transmission de l'influx nerveux et, par conséquent, la contraction musculaire. Cela peut être fatal lorsque les muscles respiratoires sont atteints.

Dans le travail effectué par l'équipe Inserm de Henri-Jean Garchon, la transmission du complexe HLA, des parents à leur enfant myasthénique, a été analysée sur plus de 70 familles à l'aide de nombreux marqueurs balisant l'ensemble de la région. Cette méthode a permis de préciser la position des gènes impliqués, dans la région dite de classe III. Les résultats obtenus démontrent pour la première fois que d'autres gènes du complexe HLA, distincts des gènes de classe I et II, interviennent dans la susceptibilité à la myasthénie. De plus, certains influencent la production des auto-anticorps et surtout, ils peuvent interagir, ou

au contraire exercer des effets antagonistes. Les gènes responsables et les protéines qu'ils codent restent à identifier.

Ces résultats marquent une nouvelle étape dans la compréhension du rôle essentiel que joue le complexe HLA dans la réponse immunitaire chez l'homme. Ils devraient permettre de mieux comprendre les bases génétiques d'autres maladies auto-immunes dont certaines, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou les maladies auto-immunes de la thyroïde, sont d'ailleurs souvent associées à la myasthénie. Ils permettent également une meilleure approche des mécanismes de contrôle de la production des anticorps, comme lors de la réponse à certains vaccins ou aux thérapeutiques nouvelles issues de la connaissance des gènes dont l'AFM soutient la mise au point depuis de nombreuses années.

Pour en savoir plus :

<sup>3</sup>/<sub>4</sub> *Source:*

*Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia.*

Claire Vandiedonck, Geneviève Beaurain, Matthieu Giraud, Catherine Hue-Beauvais, Bruno Eymard, Christine Tranchant, Philippe Gajdos, Jean Dausset, Henri-Jean Garchon.

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 10.1073/pnas.0406756101

[Voir l'extrait](#)

<sup>3</sup>/<sub>4</sub> *Contact Chercheur:*

Henri-Jean Garchon,  
Directeur de recherche Inserm  
U 580  
01 44 49 53 67  
**garchon@necker.fr**

