

Découverte du rôle du système HLA dans les troubles psychotiques

Responsable : Ryad Tamouza, labo Jean Dausset, Hôpital St Louis, Paris

Projet cofinancé par un financement de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) et par le laboratoire d'excellence TRANSPLANTEX (programme Investissement d'Avenir)

Les maladies mentales : une situation alarmante

Les maladies mentales constituent un enjeu majeur de santé publique méconnu et sous-estimé.

Véritable fardeau humain, social et économique, les maladies mentales sont associées à une mortalité prématurée, à un fort niveau de stigmatisation, de discrimination et d'exclusion sociale. Leur survenue s'accompagne de grandes souffrances et perturbe profondément la vie des personnes atteintes comme celle de leurs proches.

Selon les données de l'OMS, les maladies mentales sont responsables du quart des invalidités et constitueront la première cause d'invalidité à l'horizon 2020 si rien n'est fait d'ici là. Leur impact économique s'avère également considérable pour nos sociétés, tant en termes de coûts de la prise en charge des patients par les secteurs sanitaire, médico-social et social qu'en termes de perte de productivité, du fait de l'incapacité de travailler de nombreux malades.

Les espoirs de la recherche : l'approche immunologique et inflammatoire

Depuis quelques années, une littérature abondante commence à démontrer la **présence d'anomalies immuno-inflammatoires dans les maladies mentales les plus sévères**, troubles bipolaires et schizophrénie en particulier : élévation des cytokines pro et anti-inflammatoires, association à un terrain immuno-génétique spécifique, séquelles infectieuses...

L'ensemble des données suggèrent fortement que **des dysfonctionnements de la réponse immunitaire et inflammatoire pourraient accompagner le développement et/ou être à l'origine des troubles psychotiques et des pathologies immunologiques qui leur sont souvent associées** (diabète, maladies cardio-vasculaires, syndromes métaboliques), suggérant ainsi l'implication de mécanismes communs aux deux types d'affections.

A cet égard, de nombreux arguments convergent en faveur de l'implication d'infections virales dans le déclenchement de certaines formes de ces psychoses. De fait, l'étiologie des troubles psychotiques se situe à l'interface entre des facteurs environnementaux interagissant avec un terrain génétique particulier (gènes du système HLA par exemple). En particulier, l'augmentation du risque de survenue de psychoses est associée à une naissance en milieu urbain, à la saisonnalité de naissance privilégiant la période « hiver-printemps », et à la survenue d'infections maternelles pendant la grossesse provoquée par exemple par le virus de l'influenza, de l'herpès ou encore par un parasite comme le toxoplasme.

L'ensemble de ces données propose **une approche conceptuelle nouvelle et passionnante des troubles psychotiques majeurs, amenant naturellement à se demander si les psychoses majeures ne seraient pas des maladies immunologiques somme toute « comme les autres »**. Si cela s'avérait être le cas, il s'agirait d'une révolution conceptuelle aux innombrables retombées diagnostiques, cliniques et thérapeutiques.

En pratique, identifier ces anomalies biologiques permettrait le développement, d'une part, de tests diagnostic et pronostic (biomarqueurs) des troubles psychotiques et des pathologies comorbides et, d'autre part, d'outils thérapeutiques innovants reposant sur l'immunothérapie.

Rôle du système HLA dans les troubles psychotiques

Dans le cadre d'une collaboration entre le laboratoire Jean Dausset (INSERM U940 « Immunologie-Hématologie-Cibles Thérapeutiques », Université Paris Diderot, Hôpital St Louis) et les équipes de cliniciens de la Fondation FondaMental, nous avons récemment démontré que les patients bipolaires ont un terrain immuno-génétique qui ne leur permet pas de se défendre efficacement contre certaines infections : association avec les gènes codant pour le Toll Like Receptors (Oliveira et al, Journal of Affective Disorders, 2013) et avec le système majeur d'histocompatibilité, HLA-G (Debnath et al, 2012).

Ces travaux sont très importants pour améliorer notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent ces maladies, en particulier en précisant les interactions entre terrain génétique et facteurs environnementaux (infections par exemple). Par ailleurs, plusieurs études internationales portant sur plus de 60.000 patients psychotiques (troubles bipolaires et schizophrénie) ont mis en évidence l'implication de la région du système d'histocompatibilité HLA (système majeur de contrôle de l'immunité et des maladies auto-immunes) dans des infections, des cancers et très probablement des maladies mentales.

Le projet a pour ambition, à partir d'outils biologiques performants, de poursuivre l'exploration de cette région très complexe du génome en réalisant :

1. un génotypage de cette région,
2. puis, un séquençage complet de la région HLA chez les patients porteurs d'haplotypes spécifiques.

Ces deux étapes seront successivement réalisées au laboratoire Jean Dausset qui est reconnu pour son expertise internationale dans le domaine de l'immuno-génétique après avoir reçu en 1980 le prix Nobel pour la découverte du système HLA, puis au laboratoire d'excellence Transplantex à Strasbourg (dir S Bahram), qui dispose des techniques de séquençage le plus moderne, après avoir obtenu un financement dans le cadre du Programme Investissements d'avenir.