

Alors que les chercheurs tentent toujours de comprendre les causes exactes de la SLA, il est généralement reconnu que la SLA se développe en raison de plusieurs facteurs de risque différents, certains étant génétiques et d'autres environnementaux.

Environ 90-95 % des cas semblent être « sporadiques », c'est-à-dire que la cause de la maladie est inconnue, alors que 5-10 % des cas sont associés à des antécédents familiaux de SLA. Il est important de souligner que la SLA familiale et la SLA sporadique présentent toutes deux les mêmes signes et symptômes généraux.

SLA SPORADIQUE

Dans la plupart des cas de SLA sporadique, la cause est inconnue, bien qu'il soit tout de même possible que le bagage génétique de la personne ait une incidence. On se rend de plus en plus compte que bon nombre de cas de SLA sporadique peuvent être reliés à des mutations génétiques, même si la personne atteinte ne présente pas d'antécédents familiaux de la maladie. Parmi les raisons pouvant expliquer que des antécédents familiaux n'aient pas été relevés, il arrive parfois que l'information au sujet des générations antérieures ne soit pas claire ou connue. Il est également possible qu'une mutation survienne pour la première fois chez la personne atteinte et pourrait alors être transmise à sa descendance.

SLA FAMILIALE

Dans les cas de SLA familiale, une mutation génétique héritée est la cause de la maladie. Comme de nombreuses mutations génétiques différentes sont associées à la SLA, ce n'est pas une seule et même mutation qui est à l'origine de la maladie chez les familles touchées.

Le mode de transmission le plus courant des mutations génétiques dans les cas de SLA familiale est nommé autosomique dominant. Cela signifie qu'une personne n'a qu'à être porteuse d'une seule copie du gène muté pour être atteinte de la maladie. Chaque enfant d'une famille a 50 % de chances d'hériter de la mutation, peu importe que le porteur soit sa mère ou son père. Le fait d'avoir hérité d'une mutation ne garantit pas que la personne souffrira de SLA, mais son risque d'en être atteinte est considérablement accru.

Il existe aussi d'autres modes de transmission, tels que la transmission autosomique récessive (c.-à-d. que deux copies du gène défectueux sont requises pour causer la maladie) ou liée au chromosome X (c.-à-d. que les gènes défectueux sont transmis de façon spécifique au sexe), mais ceux-ci sont beaucoup moins fréquents.

Les familles touchées par la SLA familiale se posent souvent des questions au sujet de la SLA et de la génétique. Les membres non touchés de la famille peuvent avoir des sentiments partagés à l'idée de passer ou non un test génétique pour déterminer leur propre risque de développer la SLA. Autant les membres atteints que les membres non atteints de la famille peuvent ressentir de la crainte, de la culpabilité et de l'isolement à différents stades de leur expérience.

QUELLE EST LA DIFFÉRENCE ENTRE LA SLA FAMILIALE ET LA SLA SPORADIQUE?

- Indifférenciables sur le plan clinique
- Des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques sont en jeu

SLA FAMILIALE	SLA SPORADIQUE
<ul style="list-style-type: none">• De 5 à 10 % des cas• Causée par des mutations génétiques• Les mutations peuvent être transmises ou nouvelles• Se manifeste souvent à un plus jeune âge• Certaines mutations spécifiques sont associées à un taux de progression très rapide ou très lente de la maladie• On peut la plupart du temps retracer des antécédents familiaux de SLA; certaines mutations sont associées à des antécédents familiaux de divers symptômes tels que la démence• Dans la plupart des cas, chaque enfant d'une personne atteinte de SLA familiale a une chance sur deux d'être porteur de la mutation	<ul style="list-style-type: none">• De 90 à 95 % des cas• ~10 % des cas s'expliquent par des mutations génétiques connues• Il n'y a habituellement pas d'antécédents familiaux de SLA; il y a cependant plusieurs raisons pour lesquelles des antécédents familiaux pourraient ne pas avoir été relevés• Si une mutation génétique est la cause de cas en apparence sporadiques, cette mutation survient peut-être pour la première fois ou elle pourrait être héritée• Les proches de premier degré des personnes atteintes de SLA sporadique ont 1 % de chances de développer la SLA

QUE SAIT-ON AU SUJET DU LIEN ENTRE GÉNÉTIQUES ET SLA?

Les chercheurs ont trouvé de multiples mutations génétiques liées à la SLA, dont bon nombre n'ont été découvertes qu'au cours des 10 dernières années grâce aux progrès réalisés dans les techniques scientifiques. Les mutations le plus fréquemment associées à la SLA sont dans les gènes SOD1, C9ORF72, TARDBP et FUS. Ces mutations permettent d'expliquer un pourcentage élevé des cas de SLA, alors que de nombreuses autres sont à l'origine d'un faible nombre de cas. À l'heure actuelle, plus des deux tiers des cas de SLA familiale peuvent s'expliquer par des mutations génétiques connues, ce qui signifie que beaucoup de travaux de recherche sont nécessaires pour découvrir la cause des autres cas.

SOD1

- Désigne la superoxyde dismutase 1;
- Première mutation génétique causant la SLA à être découverte, en 1993;
- La mutation de ce gène représente 20 % des cas de SLA familiale et 2 % de tous les cas de SLA (sporadique et familiale);
- Les chercheurs introduisent souvent cette mutation dans des souris de laboratoire pour qu'elles développent la SLA.

C9ORF72

- Constitue une mutation par expansion de répétitions – consiste en de multiples copies répétées (qui peuvent être au nombre de milliers) d'une petite séquence spécifique de l'ADN composant le code génétique;
- Découverte en 2011;
- Représente environ 40 % des cas de SLA familiale, et environ 7-10 % des cas sporadiques chez les personnes de descendance européenne;
- Cette mutation est associée au développement de symptômes de la SLA, à un type spécifique de démence appelé démence frontotemporale (DFT) ou à un mélange de SLA et de DFT. Les personnes touchées peuvent présenter des antécédents familiaux de SLA, de DFT, de ces deux maladies ou d'aucune des deux.

- Désigne la protéine de liaison à l'ADN TAR 43 (« TAR DNA Binding Protein 43 »), aussi appelée TARDBP;
- Associée à la fois à la SLA et à la DFT;
- Représente ~4 % des cas de SLA familiale et un nombre faible de cas sporadiques;
- Bien que le nombre de cas sporadiques causés par la mutation de ce gène soit faible, des résultats scientifiques montrent que la protéine codée par ce gène joue pourtant un rôle dans 97 % des cas sporadiques..

FUS

- Signifie « fusionné dans les cas de sarcome »;
- Représente ~4 % des cas de SLA familiale;
- Mutation couramment associée à une maladie qui se manifeste à un très jeune âge et qui progresse rapidement.

DEVRAIS-JE PASSER UN TEST GÉNÉTIQUE?

En tant que parent d'une personne aux prises avec la SLA, vous pourriez avoir des sentiments partagés à savoir si vous devriez passer un test génétique.

Une conseillère ou un conseiller génétique peut vous aider à décider si un test génétique vous conviendrait. Ce professionnel recueillera en détail vos antécédents médicaux et familiaux et vous parlera des répercussions d'un test génétique. Ce sera toujours à vous de décider de passer un test ou non.

Le test génétique n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans, puisqu'elles ne peuvent pas donner leur plein consentement.

RAISONS POUR LESQUELLES UNE PERSONNE POURRAIT VOULOIR PASSER UN TEST

- Aider à la prise de décisions concernant la planification familiale
- Prendre les devants au sujet de sa santé (p. ex., obtenir un diagnostic précoce)
- Se donner le temps de s'ajuster à l'idée qu'elle pourrait développer la SLA
- Diminuer l'anxiété si elle apprend qu'elle n'est pas porteuse de la mutation
- Déterminer de façon proactive son statut génétique en prévision d'essais thérapeutiques futurs et contribuer à la recherche pour améliorer la compréhension de la SLA

RAISONS POUR LESQUELLES UNE PERSONNE POURRAIT NE PAS VOULOIR PASSER UN TEST

- Elle peut avoir de la difficulté à vivre en sachant qu'elle pourrait souffrir de la maladie dans un avenir proche
- Cela pourrait provoquer des tensions avec d'autres membres de la famille qui ne voudraient pas connaître le statut génétique de la personne
- Son statut génétique pourrait accidentellement révéler le statut d'un autre membre de sa famille (c.-à-d. que la personne voudrait passer le test, mais son parent ne le voudrait pas)
- Éviter la culpabilité de transmettre la maladie à ses enfants ou de recevoir un résultat négatif alors que d'autres membres sont positifs

ORIENTATIONS FUTURES

La recherche en génétique est une partie importante de la recherche sur la SLA. Les chercheurs utilisent souvent des animaux génétiquement modifiés comme modèles de la SLA, pour comprendre la maladie et tester de nouveaux traitements potentiels contre la SLA.

Alors que le nombre de mutations causant la SLA ne cesse d'augmenter, il y a en parallèle une compréhension accrue du rôle que joue la génétique dans l'augmentation du risque, le type de symptômes qu'un patient présente ou la façon dont sa maladie évolue, sans que la cause de la SLA de ce patient soit directement génétique.

De nombreux traitements sont actuellement en cours d'élaboration pour les formes génétiques de la SLA. Certains commencent à peine à faire l'objet d'essais cliniques, mais d'autres sont rendus plus loin dans le processus et des données préliminaires ont été obtenues. Une cible très précise ayant été identifiée, ces types de traitements offrent l'espoir d'un avenir sans SLA.

RÉSUMÉ

- Les causes de la SLA peuvent être familiales ou sporadiques. La SLA familiale est associée à des facteurs génétiques, alors que la cause de la SLA sporadique peut être génétique ou environnementale.
- De 5 à 10 % des cas de SLA sont de forme familiale, alors que de 90 à 95 % des cas sont sporadiques.
- Les chercheurs ont découvert plusieurs gènes associés à la SLA et travaillent à mieux comprendre les fondements génétiques de la SLA familiale.
- Les personnes atteintes de SLA et leur famille sont confrontées à un choix difficile quant à savoir si elles doivent passer un test de dépistage des gènes liés à la SLA. La décision de passer un test est personnelle et doit être prise en tenant compte du reste de la famille.
- Du soutien est offert pour cette prise de décision. Les conseillères et conseillers génétiques peuvent aider les familles à comprendre les avantages et les inconvénients de la réalisation d'un test et peuvent être consultés sans obligation de passer un test.

RÉFÉRENCES

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497448/>
<https://www.nature.com/articles/nn.3584>
<https://www.nature.com/articles/nrneuro.2011.150>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646848/>

SACHEZ QUE NOUS SOMMES LÀ POUR VOUS AIDER ! La Société canadienne de la SLA peut offrir des services de soutien, de l'équipement et des cliniques de la SLA aux personnes et aux familles qui vivent avec la SLA en Ontario. Que vous soyez une personne vivant avec la SLA, un membre de sa famille ou un soignant, nous nous efforcerons de vous aider pendant votre parcours avec la maladie. Si vous vivez à l'extérieur de l'Ontario, veuillez communiquer avec votre Société de la SLA provinciale pour obtenir de l'information sur le soutien disponible dans votre région. Pour en savoir davantage : www.als.ca/fr

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans cette publication provient de sources que la Société canadienne de la SLA juge fiables et elle est fournie à titre informatif seulement. Elle n'est pas destinée à remplacer un examen médical personnalisé et la prise en charge de la SLA. La Société canadienne de la SLA rejette toute responsabilité concernant l'exactitude de cette information et ne prétend pas formuler des avis médicaux ou juridiques.

Un merci bien spécial à toutes les personnes qui ont contribué à la rédaction et à la révision de cette fiche d'information.*

* Dernière mise à jour : 10/2020