Schweiz Med Forum 2005;5:832–833

Maladies génétiques chez l'adulte[1]

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Il existe de nombreuses maladies héréditaires qui n'apparaissent qu'à l'âge adulte. Ces maladies ont généralement une histoire au sein de la famille du patient. Outre la chorée de Huntington, il existe plusieurs formes familiales de la maladie d'Alzheimer, de maladies rhumatismales, de cancer du sein ou de cancer du gros intestin (HNPCC = «hereditary non-polyposis colorectal cancer»). La polypose adénomateuse familiale (PAF), les arythmies cardiaques d'origine génétique et la maladie rénale polycystique fournissent d'autres exemples encore.

Toutes ces maladies apparaissent suite à des mutations apparues sur des caractères héréditaires particuliers. Ces mutations peuvent être repérées par des analyses génétiques moléculaires. On parle alors de *diagnostic génétique présymptomatique*, *préclinique* ou *prédictif,* car il est possible d'identifier le porteur d'un gène responsable avant que la maladie ne se déclare. Le but de telles analyses préventives est d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes concernées par des mesures médicales appropriées. Ces tests doivent également permettre aux personnes concernées de prendre en compte leurs prédispositions génétiques dans la planification de leur vie de famille et de leur existence en général.

Les tests génétiques prédictifs doivent satisfaire à des exigences élevées. Ils ne peuvent être menés que si le test prouve de façon fiable une prédisposition à une maladie et que cette prédisposition est responsable de l'apparition de la maladie. Les conséquences cliniques de la prédisposition doivent être prévisibles lorsqu'un test se révèle positif, et des mesures médicales valables doivent pouvoir s'ensuivre.

Chorée de Huntington

Cette maladie neurodégénérative progressive transmise sur un mode dominant autosomique et décrite pour la première fois en 1872 par George Huntington (chorée de Huntington, également appelée danse de Saint-Guy) concerne environ une personne sur 10 000 et se déclare souvent entre 40 et 60 ans. La mutation à l'origine de cette maladie sur le gène dit de Huntingtin a été découverte en 1993 déjà. Le triplet CAG – qui code l'acide aminé glutamine – est répété jusqu'à 250 fois au lieu de 35 normalement. La protéine huntingtine ainsi formée contient un segment trop long de glutamine. Cette protéine agit de façon toxique sur certaines cellules nerveuses d'une part et stoppe, d'autre part, la production d'un facteur de croissance particulier du cerveau. Les personnes atteintes finissent par perdre toutes leurs capacités motrices et intellectuelles. Auparavant, elles auront subi de pénibles modifications de la personnalité comme l'agressivité, l'autisme, la dépression ou la démence.

L'expansion du triplet CAG peut être décelée longtemps avant les premiers symptômes. Le test génétique ne permet toutefois qu'une prévision très floue de l'apparition de la maladie chez un individu en particulier. En outre, la maladie est encore incurable et les médicaments disponibles ne traitent que certains symptômes. Les conditions de vie durant la première phase de la maladie peuvent toutefois être améliorées de façon sensible et la qualité de vie ainsi augmentée. Fait important, le patient peut également bénéficier rapidement du soutien de son conjoint et de ses proches.

Il revient finalement à chaque individu ayant connaissance de cas de chorée de Huntington dans sa famille de décider par lui-même de ce qui est le plus pénible à supporter: l'incertitude ou la connaissance d'une possibilité tragique. Les informations et les conseils d'un médecin généticien compréhensif sont très importants. L'expérience montre que près de la moitié des membres d'une famille touchée par la maladie de Huntington désirent effectuer une analyse de leur patrimoine héréditaire dans le cadre d'une consultation génétique.

Maladies tumorales

La situation est différente pour les tests génétiques permettant de déceler certaines maladies cancéreuses héréditaires particulières: si le gène muté est mis en évidence suffisamment tôt chez les personnes à risque, il est fréquemment possible, par une surveillance systématique, d'empêcher la maladie de se développer jusqu'à un stade incurable. Le cancer héréditaire du gros intestin et le cancer héréditaire du sein ne sont certes que deux formes particulières de ces cancers (environ 5%). Il n'en reste pas moins que ces deux maladies tumorales transmises selon le mode dominant autosomique font partie des maladies héréditaires les plus fréquentes.

1 Cet article fait partie d'une série traduits de la brochure «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» de l'Académie Suisse des Sciences Médicales. Il est prévu d'imprimer la version française de cette brochure prochainement. Elle peut être commandée par mail: mail@samw.ch.

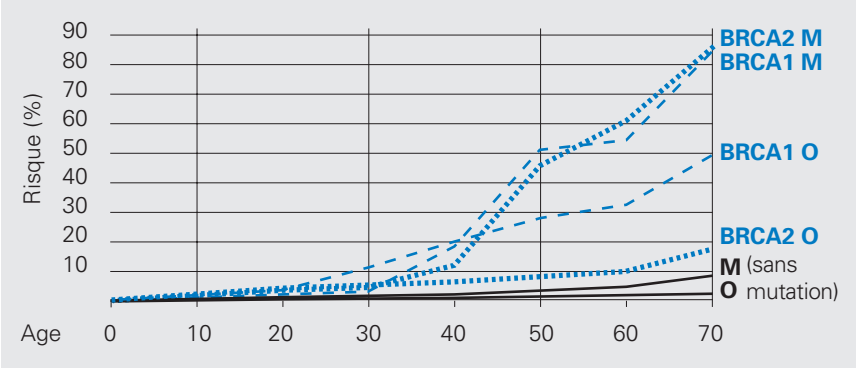

Figure 1.
Risque d'un carcinome mammaire (M) et d'un carcinome ovarien (O). Comparaison entre une personne avec une mutation *BRCA1/2* et la population moyenne (en noir)

Des prédispositions à des maladies tumorales conduisent à ce que plusieurs personnes au sein d'une famille – souvent de façon étonnamment précoce et parfois à plusieurs reprises – soient atteintes de la même tumeur ou d'une tumeur associée. Des mutations sur plusieurs gènes du système de réparation que l'on nomme «mismatch», gènes responsables de la stabilité de notre patrimoine génétique, sont à l'origine de prédispositions au cancer du gros intestin sans polypose préalable (HNPCC). Dans le cadre d'un HNPCC, un test génétique est conseillé après la puberté. Pour le porteur des gènes mutés, des examens de l'intestin sont recommandés tous les ans ou tous les deux ans dès l'âge de 20 à 25 ans. L'utérus, les ovaires ainsi que les voies biliaires et urinaires doivent également être surveillés car également menacés.

Dans le cas d'une *polypose adénomateuse familiale (FAP),* un test génétique est indiqué dès l'âge de 10 ans. La formation de nombreux polypes bénins dans le gros intestin et dans le rectum précède la maladie carcinomateuse. Les parents proches ne possédant pas la prédisposition ont un risque identique à la population globale de développer une maladie tumorale. Une surveillance étroite est dans ce cas superflue. Pour les personnes prédisposées se pose en revanche la question d'une intervention chirurgicale dans les délais pour prévenir un cancer du gros intestin.

Correspondance:
Dr Margrit Leuthold
Académie Suisse
des Sciences Médicales
Petersplatz 13
CH-4051 Bâle
mail@samw.ch

Des mutations sur plusieurs gènes sont à l'origine d'une prédisposition au cancer du sein. Les plus connues et les plus significatives sont les mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Ces deux mutations prédisposent également au cancer des ovaires (voir figure 1). Les hommes avec une mutation *BRCA1* ont un risque environ trois fois plus grand d'être atteints du cancer de la prostate. Les personnes avec une mutation *BRCA2* sont également fréquemment atteintes de carcinome de la prostate, mais également de carcinomes du pancréas, du larynx, du tube digestif et du système sanguin ainsi que de mélanomes. Les mutations *BRCA2* sont liées à un risque de 6% de développer un cancer du sein chez les hommes.

En cas de test génétique positif, il convient de prendre des mesures de détection précoces, comme un autocontrôle régulier des seins par palpation ou des tests par imagerie (mammographie) très performants, dans l'espoir qu'une détection rapide améliore de façon décisive les chances de guérison. Un traitement médicamenteux de longue durée est également concevable, par exemple avec l'anti-œstrogène tamoxifène. La mesure la plus radicale consiste en une ablation chirurgicale préventive de la glande mammaire, parfois également des ovaires, avant que le cancer n'apparaisse.

Troubles du rythme cardiaque

Les analyses génétiques préventives pour dépister des troubles du rythme cardiaque chez les adultes sont devenues plus courantes. Ainsi, le syndrome du QT long est dans la plupart des cas une maladie héréditaire. Il s'agit d'une maladie du cœur qui se caractérise par de soudaines pertes de conscience. Plus rarement, cette maladie peut conduire à des crises de convulsions et à une mort soudaine par arrêt cardiaque. Des analyses génétiques moléculaires peuvent alors servir à confirmer un diagnostic clinique de la maladie, mais également à examiner les parents proches non touchés pour voir si la prédisposition existe et, le cas échéant, la traiter de façon prophylactique.