

# Importance de la génétique en médecine<sup>1</sup>

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Grâce à la recherche biomédicale et aux progrès accomplis dans le décodage du patrimoine héréditaire humain («human genome project»), il est aujourd'hui possible de remonter jusqu'aux origines moléculaires d'une maladie. Il semble de plus en plus évident que le patrimoine génétique, comme prédisposition, influence l'apparition et le développement de nombreuses maladies. Les connaissances plus étendues concernant notre patrimoine héréditaire permettent de mieux comprendre l'interaction entre génome et environnement. Il en résulte de nouvelles méthodes pertinentes de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles entre une composante génétique.

Les maladies héréditaires apparaissent suite à des mutations – spontanées ou provoquées par une agression externe – du patrimoine héréditaire. Les chromosomes, mais également chacun des gènes, peuvent être touchés. Pour autant qu'elles n'empêchent pas la reproduction des individus porteurs, les mutations sont transmises de génération en génération. Elles peuvent également survenir au moment de la fabrication des spermatozoïdes et des ovules, respectivement de leurs précurseurs, les spermatogonies et les oogonies (mutations *de novo*). Dans le cas d'une telle mutation dite nouvelle, le risque de réapparition de la maladie n'est généralement pas augmenté pour les frères et sœurs.

## Formes de modifications du patrimoine héréditaire

Les *aberrations chromosomiques* concernent le nombre ou la structure des chromosomes. En cas d'aberration chromosomique numérique, chacune des cellules du corps possède un nombre supérieur, ou au contraire inférieur, aux 46 chromosomes habituels. On parle de cellules aneuploïdes. Le cas le plus fréquent d'une telle aberration chromosomique est la Trisomie 21; elle conduit au syndrome de Down. Son incidence est d'environ 1 cas pour 650 naissances. Des dérangements structuraux apparaissent lorsqu'un fragment du matériel génétique se perd à l'intérieur d'un chromosome ou lorsqu'un fragment est ajouté sur un autre par dédoublement. Ces anomalies apparaissent généralement de façon sporadique et lors de nouvelles mutations. Il convient malgré tout de vérifier auprès des parents si une partie de l'aberration structurale ne se présente pas sous une forme équilibrée – on entend par là que le matériel génétique est en-

tier, mais qu'il n'est pas distribué correctement sur un ou plusieurs chromosomes. On peut alors assister à des difficultés au moment de la répartition du patrimoine génétique dans les gamètes. Les *microdélétions* sont également des aberrations chromosomiques. Elles sont toutefois si petites qu'elles ne sont guère perceptibles au microscope optique. Leur présence peut aujourd'hui être démontrée par un examen ciblé au moyen de la technique dite d'hybridation fluorescente (FISH ou *fluorescent in situ hybridization*) ou au moyen de méthodes de génétique moléculaire. Plusieurs gènes sont concernés par la perte de matériel chromosomique. Le syndrome d'Angelman et le syndrome de Prader-Willi sont des exemples de microdélétions.

Les *maladies monogéniques* font référence à des mutations qui ne surviennent que sur un gène particulier. En général, elles se transmettent héréditairement selon les lois de Mendel, c'est-à-dire selon un modèle génétique déterminé. Il est important de savoir si le gène est localisé sur un chromosome sexuel (gonosome) ou sur un autre chromosome (autosome). En outre, il faut également savoir si un gène muté suffit à déclencher la maladie (transmission héréditaire dominante), ou si les deux gènes (hérités de chacun des parents) doivent être touchés (transmission héréditaire récessive). Les fibroses kystiques (mucoviscidose, fibrose du pancréas), les hémophilies A et B, la chorée de Huntington, les cancers héréditaires de l'ovaire et du sein ainsi que le cancer héréditaire de l'intestin sont des exemples de maladies monogéniques.

Les *maladies multifactorielles* sont les maladies et les handicaps les plus fréquents; parmi celles-ci figurent également certaines maladies de notre société d'abondance. Les maladies multifactorielles sont déclenchées par une combinaison défavorable de caractères héréditaires, de facteurs internes comme l'âge et l'environnement. La notion de modèle polygénique est utilisée dans cette situation et signifie que plusieurs gènes participent à la maladie. Aux maladies multifactorielles appartiennent la plupart des malformations physiques, des dérangements psychiques comme la schizophrénie ou des troubles affectifs, des maladies rhumatismales, des maladies cardiovasculaires ainsi que beaucoup

<sup>1</sup> Cet article fait partie d'une série d'articles 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.

de cancers. L'influence des caractères héréditaires sur ces maladies est différente pour chaque patient. Comme il n'existe pas de modèle de transmission héréditaire pour ces maladies, le médecin doit s'appuyer pour chaque maladie sur des évaluations empiriques des risques (voir l'article *Planning familial et génétique* dans le numéro 25). Selon une règle générale simplifiée, le risque de transmission dans une famille est de 2% à 5% si seuls l'un des deux parents ou un enfant sont concernés, et de 10% à 15% lorsque deux membres de la famille sont touchés.

Les *mitochondriopathies*: le patrimoine héréditaire essentiel est non seulement présent dans le noyau de la cellule, mais également dans les mitochondries. Chaque mitochondrie contient de 2 à 10 molécules d'ADN (ADN mt). De nombreuses maladies, essentiellement liées au système musculaire ou nerveux, apparaissent suite à des pertes ou à des mutations au niveau des gènes mitochondriaux. Ceux-ci proviennent exclusivement de la mère (matrocline). Les cellules peuvent contenir différentes parties d'ADN mitochondrial muté (hétéroplasmie). Cette part change lors des divisions cellulaires suivantes, de sorte que le degré de gravité des maladies mitochondriales peut varier. Parmi les mitochondriopathies, on trouve la maladie de Leber (neuropathie optique héréditaire de Leber) ou le syndrome de Kearns-Sayre, une neuromyopathie progressive avec dégénérescence de la rétine, surdité et ataxie (incoordination des mouvements volontaires).

Les analyses génétiques sont aujourd'hui fréquentes en médecine. Dans le cas du *diagnostic de confirmation*, il s'agit de confirmer, de préciser ou encore d'infirmier une suspicion établie cliniquement. Le *diagnostic prénatal* permet de déceler des maladies ou des handicaps génétiques chez un enfant avant sa naissance. Certaines maladies ou certains handicaps peuvent ainsi déjà être traités efficacement avant la naissance. En cas de handicap lourd, les parents concernés se décident toutefois souvent pour une interruption de grossesse. Le *diagnostic pré-symptomatique* permet de connaître le risque de développement d'une maladie longtemps avant que les symptômes difficilement traitables n'apparaissent. Grâce à une surveillance médicale systématique chez des personnes à haut risque, il est par exemple possible de découvrir

puis d'éliminer des tumeurs à un stade précoce. Finalement, les analyses génétiques permettent d'assortir une thérapie médicamenteuse aux conditions spécifiques de chaque individu (pharmacogénétique). Elle agit ainsi de façon plus ciblée et des effets secondaires fatals peuvent être évités.

### Définition: analyses génétiques et tests génétiques

Par la notion d'analyse génétique, il est question, dans la nouvelle loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, de toutes les analyses effectuées en laboratoire qui visent à obtenir des informations génétiques. Un être humain peut toutefois être examiné génétiquement à différents niveaux: au niveau du phénotype ou au niveau du génotype, autrement dit des chromosomes. Certaines prédispositions à une maladie ont des manifestations si visibles que l'«image clinique» – éventuellement complétée par un examen clinique et une anamnèse familiale – suffit à l'établir sans équivoque. Le diagnostic de laboratoire courant, les examens histopathologiques et pathophysiologiques des cellules et des tissus ainsi que les examens par imagerie (ultrason, radiographie, scanner CT, IRM) fournissent également des indications concrètes sur la prédisposition à une maladie.

L'examen du nombre de chromosomes, les porteurs du patrimoine génétique, respectivement de leur structure, est également une analyse génétique qui permet de constater un nombre de gènes trop élevé ou au contraire trop faible, ou de savoir si les fonctions de ces gènes sont perturbées par des transformations chromosomiques.

A l'aide des tests génétiques, c'est-à-dire des analyses de génétique moléculaire, les gènes sont analysés au niveau moléculaire: on s'intéresse à l'ADN, qui est à la base des gènes, ou alors à son double, l'ARN, ou plus précisément au produit immédiat du gène, la protéine («protein truncation test» ou PTT). Les tests génétiques livrent des *données génétiques* claires, qui requièrent une interprétation mais qui possèdent, dans des mains expérimentées, une fiabilité et une reproductibilité élevées.

Traduction ASSM