

Le diagnostic des maladies héréditaires¹

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Un médecin de famille doit envisager une origine génétique à une maladie lorsque:


- les symptômes cliniques le suggèrent,
- la maladie est déjà présente chez d'autres membres de la famille,
- la maladie se déclare tôt dans la vie du patient,
- le patient appartient à un groupe de population régulièrement touché par certaines maladies,
- il s'agit d'une maladie très rare ou d'un résultat médical atypique,
- il est question d'un mariage consanguin.

Analyses cliniques

Il n'y a pas que les tests génétiques qui fournissent des indications sur le patrimoine génétique d'un individu; sa taille, ses proportions, sa physiologie ou encore l'expression de son visage peuvent également être des signes extérieurs d'une maladie héréditaire. L'achondroplasie, une anomalie du cartilage de croissance transmise selon le mode dominant autosomique, se manifeste par exemple par un déficit de taille assez sévère. Les analyses par ultrason durant la grossesse permettent principalement de surveiller le développement normal de l'enfant. L'épaisseur de la peau de la nuque (clarté nucale) peut ainsi donner des indications sur un syndrome de Down ou un syndrome de Turner (voir l'article *Screening prénatal et diagnostic prénatal* dans le numéro 27).

D'autres signes, moins spectaculaires toutefois, indiquent que le patrimoine génétique pourrait entrer en ligne de compte dans certaines maladies: le taux de cholestérol ou la concentration de sel dans la sueur peuvent notamment être des indicateurs fiables et spécifiques d'un dérangement génétique.



Comment dessiner un arbre généalogique?

L'anamnèse familiale est un moyen simple et économique pour dépister une maladie héréditaire ou un risque génétique. Lorsque des maux semblables touchent plusieurs membres d'une même famille, les symptômes de ces derniers importent alors autant que ceux du patient pour le dépistage de la maladie. Les résultats d'une anamnèse familiale peuvent être figurés au moyen d'un arbre généalogique (fig. 1 .

L'arbre généalogique est établi autour du patient qui est parfois désigné par le terme de «personne indexe» et qui est marqué d'une flèche. Ses pa-

rents, ses frères et sœurs ainsi que ses enfants (1^{er} degré de parenté) sont ajoutés successivement. L'arbre généalogique est ensuite élargi aux grands-parents, aux oncles et tantes paternels et maternels ainsi qu'à leur famille. Les générations sont numérotées à l'aide de chiffres romains selon une séquence temporelle, la génération la plus âgée occupant la première place. Dans une même génération, les individus sont désignés de gauche à droite par des chiffres arabes, de sorte que chaque personne possède finalement un indice qui lui est propre. Doivent encore figurer dans l'arbre généalogique ou dans une légende annexée la date ou l'année de naissance ainsi que la date de la dernière consultation ou du décès. S'y ajoutent en cas de maladie: la maladie, l'âge au moment du diagnostic, le médecin traitant et le lieu du séjour hospitalier. Les données manquantes ou incomplètes doivent être clairement signalées. Lorsqu'il se rend chez son médecin ou dans un hôpital en vue d'établir un arbre généalogique, un patient devrait disposer d'un maximum d'informations.

Analyses chromosomiques

Les chromosomes sont les porteurs du patrimoine héréditaire dans le noyau des cellules. Au moment de la division cellulaire, ils se condensent et deviennent visibles. Pour pouvoir distinguer les chromosomes individuellement, il faut faire gonfler des cellules dans une solution hypotonique puis les amener sur un support pour les faire éclater, pour amener côte à côte les différents chromosomes du noyau de la cellule (fig. 2 ). A l'aide de techniques spéciales de coloration, une structure de bandes, relative aux chromosomes et reproductible, apparaît. La structure est notée selon un système de classification reconnu internationalement. Il est ainsi possible de décrire de façon claire des modifications structurelles comme la perte de petits fragments de chromosome (délétion) ou un déplacement (translocation). La technique dite FISH permet une autre représentation des chromosomes. Dans cette technique d'hybridation fluorescente in situ, les chromosomes sont marqués au moyen de sondes ADN fluorescentes (fig. 3 .

¹ 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.

Tests génétiques

Le patrimoine héréditaire humain compte environ 32 000 gènes. Alors que la séquence nucléaire est connue pour plus de 11 000 d'entre eux, les mutations possibles et leurs conséquences sur la santé ne le sont que pour 400 de façon complète, et pour environ 1 400 autres de façon partielle (situation en 2004). Des tests génétiques ne sont aujourd'hui commercialisés que pour 500 gènes. Si un médecin souhaite faire passer à son patient un test concernant une maladie

héréditaire rare pour laquelle aucun test génétique n'est disponible sur le marché, il dépendra de la bienveillance des équipes de recherche travaillant sur cette maladie. La procédure est généralement très coûteuse et peut prendre beaucoup de temps. Dans le cas de tests génétiques établis, les dépenses vont de plusieurs centaines à quelques milliers de francs.

Les tests génétiques possèdent de nombreux avantages: entre les mains d'un spécialiste, ils apportent des informations génétiques concrètes et reproductibles donnant des indications sur les origines moléculaires d'une maladie et permettant ensuite d'établir un traitement spécifique ou une prévention. Un test génétique peut également contribuer à raccourcir un processus de diagnostic long, coûteux et désagréable. Lorsqu'une dystrophie musculaire est par exemple soupçonnée, le test génétique sanguin rend la désagréable biopsie du muscle et son évaluation histologique de plus en plus caduques.

Bien que les tests génétiques livrent généralement des résultats explicites, ces derniers ne sont pas toujours simples à interpréter. Dans le cas d'un résultat positif pour la chorée de Huntington par exemple, s'il est certain que le patient souffrira tôt ou tard de la maladie, il n'est en revanche pas possible de dire quand l'affection en question se déclarera. Les premiers symptômes apparaissent certes généralement vers l'âge de 40 ou 50 ans, mais la maladie se manifeste plus tôt ou plus tard chez de nombreux patients. De même, la durée de la maladie reste incertaine. Elle est en moyenne de douze ans, mais, dans plus de la moitié des cas, elle est inférieure à neuf ans ou supérieure à 16 ans.

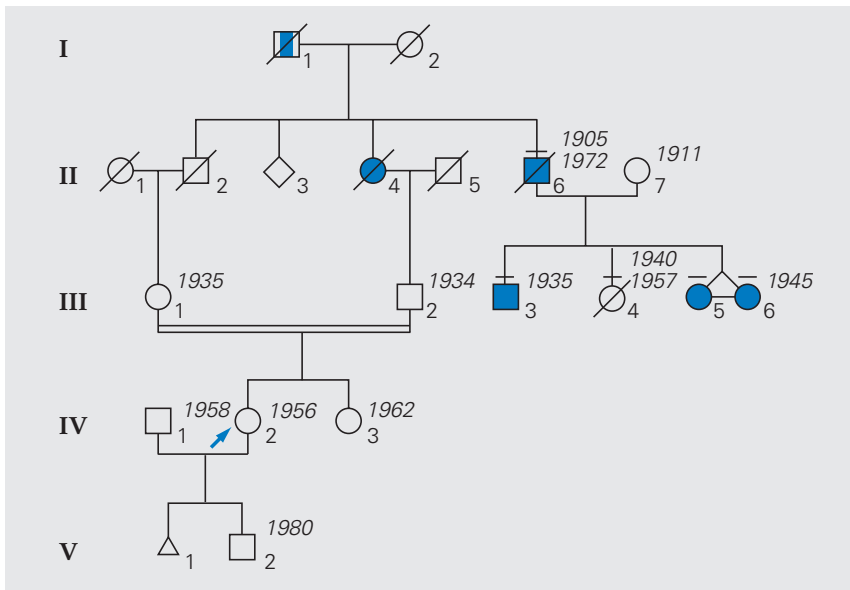


Figure 1. Arbre généalogique dans le cas d'une chorée de Huntington (maladie héréditaire transmise selon le mode dominant autosomique).

Explication des symboles

Homme	Femme	
□	○	
■	●	Maladie ou syndrome vérifié
▣	◐	Maladie ou syndrome non vérifié
▤	◑	Sujet hétérozygote en bonne santé
◻	◐	Sujet féminin en bonne santé porteur d'une maladie héréditaire récessive liée à un gonosome X
◻	◐	Symbole avec barre: individu examiné personnellement
↗	↗	Personne examinée («personne indexe»)
◻	△	Fausse couche: sexe masculin, indéterminé ou féminin
⊕	⊕	Mort-né
◇		Sexe inconnu
⊘	⊘	Décédé
◻ ¹⁹²¹ ◻ ¹⁹⁹³	○ ^{40 J.}	Année de naissance et de mort, resp. âge
◻—○	○—◻	Couple

◻—○	Couple consanguin
◻—○ ○—◻	Liaison illégitime
◻—○ ⊥	Pas de descendance, stérilité, stérilisation
◻—○ ⊥	Demi-frère/demi-sœur (représentation abrégée)
◻ ₁ ○ ₂ ○ ₃ ◻ ₄	Frères et sœurs
◇ ₅ ◻ ₃ ○ ₂	Indication sommaire du nombre de frères et sœurs de sexe inconnu, masculin et féminin
◻ ₃ ○ ₁ ◻ ₁	Série de frères et sœurs inconnue
◻ ₁ ◻ ₁	Jumeaux du même œuf (monozygote)
◻ ₁ ○ ₁	Jumeaux de deux œufs différents (dizygote)
◻ ₁ ◻ ₁	Type zygotique inconnu

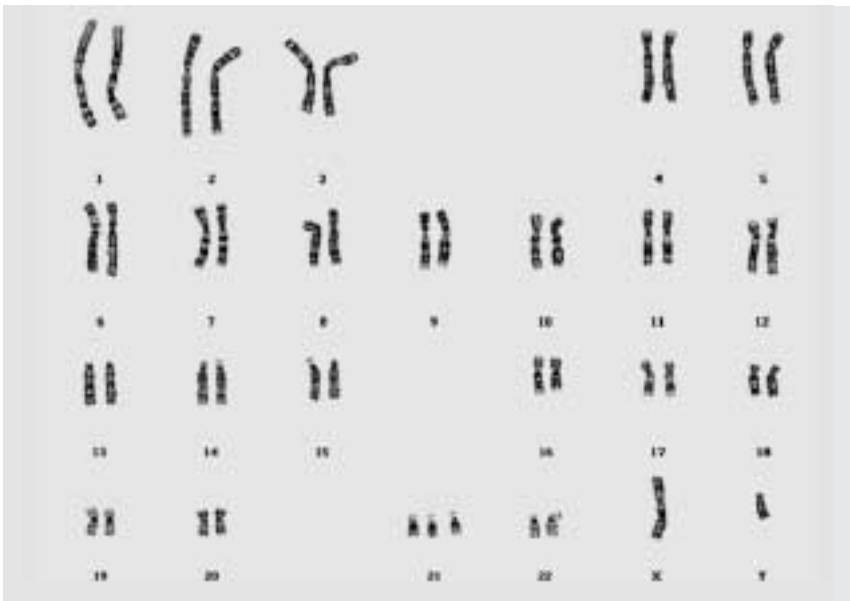


Figure 2. Caryogramme, set chromosomique d'un embryon masculin atteint d'une trisomie 21.

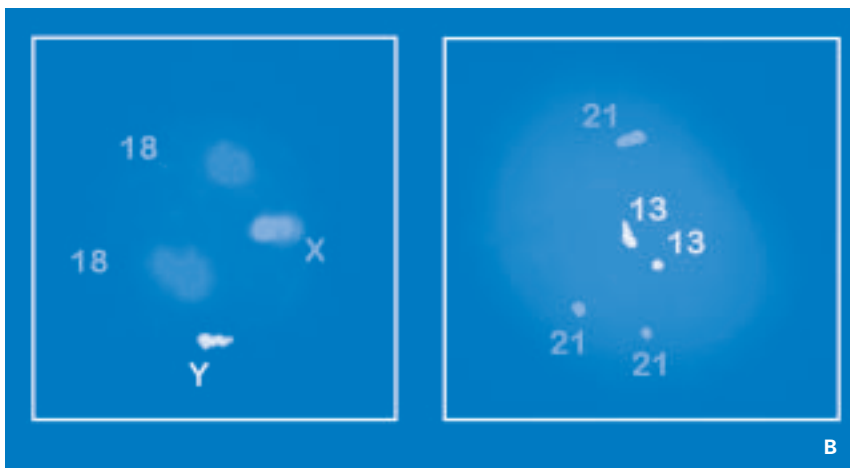
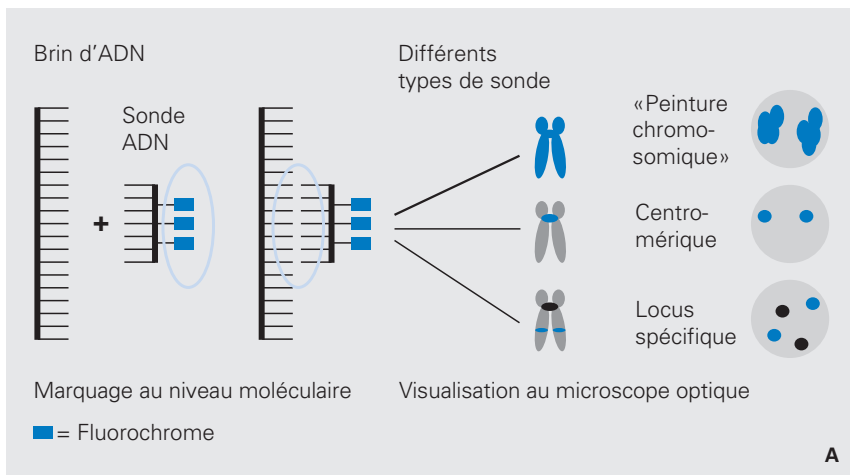


Figure 3 A-B. Représentation illustrée de la technique FISH. A) Principe de l'hybridation fluorescente in situ. B) Interphase FISH sur des cellules amniotiques non cultivées. Mise en évidence du chromosome 18 et du gonosome avec des sondes centromériques (gauche) et des chromosomes 13 et 21 avec des sondes locus spécifiques (droite).

En outre, des maladies très différentes peuvent apparaître selon le type de mutation génétique. Une maladie héréditaire ne ressemble en effet que rarement aux illustrations des manuels et s'éloigne souvent de sa première description. La fibrose kystique, par exemple, peut donner lieu à toutes les transitions de phénotype: de la première pathologie lourde connue jusqu'à des problèmes de fertilité causés par une atrophie du canal déférent. Les quelque 1000 mutations connues du gène responsable de la fibrose kystique (le gène CFTR) sont distribuées sur le gène entier et dérèglent la fonction de la protéine CFTR de différentes manières selon la partie touchée. Le spectre clinique peut être rendu plus compliqué encore par le fait qu'un patient peut hériter de deux mutations différentes de ses deux parents. On parle alors d'hétérozygotie composite.

Pas de tests génétiques sans raison

Un test génétique sérieux ne doit pas être mené de façon isolée, mais au contraire conduit dans le cadre d'une série de diagnostics cliniques ciblés et d'hypothèses génétiques dérivées. En d'autres termes, chaque test génétique doit être motivé par un indice clair. Les résultats du test sont évalués en tenant compte des données anamnestiques et cliniques ainsi que d'autres résultats de laboratoire et transposés en informations génétiques. Cela nécessite des connaissances et de l'expérience. C'est l'une des raisons pour lesquelles les tests génétiques à usage domestique sont à déconseiller. L'interprétation des résultats du test et une prise en charge complète telle qu'elle est assurée par le médecin feraient gravement défaut. Une autre tâche essentielle, dans le cadre d'une consultation génétique, consiste à indiquer au patient la pertinence des tests génétiques. En outre, la consultation permet d'aborder les craintes du patient. La règle suivante prévaut: pas de test génétique sans consultation génétique étendue (voir l'article *Conseil génétique* dans le numéro 37).

Pourquoi des réserves sur les tests génétiques?

Pour de nombreuses personnes, les informations obtenues par des tests génétiques sont plus problématiques que les autres données biomédicales parce que des connaissances d'ordre génétique restent valables toute la vie et peuvent renseigner sur l'avenir d'un individu. Il faut cependant se garder d'y lire un destin tracé de façon définitive. Une prédisposition signifie généralement qu'il existe un risque plus élevé que la moyenne de développer une maladie, risque qui dépend fortement de la nature de la maladie en question. Mais on ne peut pas en tirer la conclu-

sion que la maladie se déclarera effectivement et, a fortiori, des indications sur le moment et l'intensité de sa manifestation. Il ne faut pas non plus oublier que le résultat d'un test a des implications pour tous les membres de la famille, en particulier pour les frères et sœurs ainsi que pour les enfants.

Des informations sur l'hérédité d'une personne peuvent également conduire à une certaine forme de discrimination. L'individu prédisposé à une maladie héréditaire pourrait être désavantagé, notamment à la conclusion d'une assurance maladie ou d'une assurance-vie, ou encore dans la recherche d'un emploi. Pour obtenir un crédit bancaire également, le dépôt d'une police d'assurance-vie est souvent exigé. Les données et les informations génétiques reviennent ainsi indirectement sur le tapis.

Certaines personnes craignent une nouvelle forme d'eugénisme où des tests génétiques seraient utilisés pour pouvoir différencier entre une vie digne et une vie sans valeur. Les repré-

sentants des personnes handicapées, en particulier, redoutent une sélection sur la base de tests génétiques lors des diagnostics prénataux. L'intolérance sociale et l'augmentation des coûts de la santé pourraient engendrer une pression sociale sur les personnes qui ne désireraient pas se soumettre à de telles analyses ou qui souhaiteraient garder un enfant avec un handicap diagnostiqué.

A cela s'ajoute que l'écart entre le diagnostic génétique et les perspectives thérapeutiques est de plus en plus important. Pour beaucoup de maladies pouvant être diagnostiquées de façon certaine, il n'existe encore aucun traitement. Dès lors, pourquoi faire des tests si rien ne peut être entrepris?

Les progrès de la médecine ne sont possibles que si l'on en apprend davantage sur les raisons d'une maladie. Mieux les causes et les mécanismes des maladies génétiques seront connus, plus il sera possible d'élaborer et de développer de nouveaux traitements.

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