

# EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

[www.EPU95-montmorency.org](http://www.EPU95-montmorency.org)

## DIAGNOSTIC DES MALADIES GENETIQUES : BENEFICES ET LIMITES

**Pr. S. Lyonnet**

Généticien dans le Département de génétique Hôpital Necker – Enfants Malades

Séance du 6 décembre 2001

### 1. INTRODUCTION

Il ne sera pas fait réponse ce soir à la question concernant l'avenir de la consultation en médecine générale : « est-ce que la génétique pourra modifier réellement la pratique de la médecine générale ? ».

Si on arrive à une médecine très prédictive (préventive) en dépistant les facteurs de risque majeurs comme pour l'athérome, le diabète, l'obésité, ... la génétique pourra peut-être aider à une reconnaissance des personnes à risque dans la population des patients d'un médecin quel que soit sa discipline mais plus particulièrement d'un médecin généraliste.

Aller plus loin, est un espoir probablement très fantasmagorique, car l'on prête à la génétique beaucoup de qualités qu'elle n'a pas, notamment la qualité de prédire.

A l'aide de quelques exemples tirés d'une génétique très pédiatrique, il est facile de démontrer la très grande difficulté de la génétique à prédire, à programmer, à déterminer ne serait-ce que la clinique.

### 2. « L'HOMOGENEITE GENETIQUE »

**Les maladies génétiques présentant une homogénéité allélique sont peu nombreuses.** Elles se définissent par des caractères cliniques toujours identiques, et ces maladies correspondent toujours à la même mutation d'un gène sur un chromosome donné.

#### 2.1. LE CAS DE L'ACHONDROPLASIE

C'est une maladie autosomique dominante (mutation FGF-R3), 1 cas pour 10 000 naissances. C'est une de ces maladies avec « homogénéité génétique », dont l'aspect à bien été mis en évidence par une peinture de Vélasquez représentant un achondroplase.

A un phénotype achondroplasique correspond une mutation. Jusqu'à présent, 100% des achondroplases étudiés dans le monde entier ont la même mutation du même gène, avec une anomalie très ponctuelle très précise d'un gène qui est un récepteur d'un facteur de croissance.

**Là, on est dans une des rares situations génétiques où si cette mutation existe, on a obligatoirement une achondroplasie et s'il existe une achondroplasie, on a toujours cette mutation.**

**Cette homogénéité génétique est exceptionnelle** et ne concerne que quelques maladies où une mutation égale une maladie génétique (mutation dans un gène) et où une maladie est toujours égale à la même mutation.

#### 2.2. QUELQUES AUTRES MALADIES

##### LA DREPANOCYTOSE

C'est une maladie autosomique récessive. La drépanocytose est également une maladie où il existe cette homogénéité génétique

##### AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

La maladie de Werdnig Hoffmann, touche des enfants. Ils présentent une maladie neurologique progressive de la corne antérieure qui peut s'exprimer de façon différente :

- ▶ Type 1 : survenant très tôt pendant la première année de vie emportant les enfants en quelques mois dans une détresse respiratoire dramatique (parce qu'on les voit disparaître et eux se voient disparaître car leur intelligence est normale) ;
- ▶ Type 2 : les enfants n'atteignent pas la marche
- ▶ Type 3 : les enfants atteignent la marche et la station debout mais les perdent ensuite.

Tous ces enfants, sans exception, ont une mutation identique du gène « *SMN* » qui a été trouvé par l'équipe de Judith Melki il y a 10 ans. C'est ici très important, car le diagnostic est très prédictif.

Si on redoute une amyotrophie spinale infantile chez un enfant, on n'a plus besoin de faire de biopsie musculaire, ni d'EMG et de surajouter des souffrances à cet enfant. Il faut faire un test génétique qui est un test de certitude.

Il y a très peu d'autres exemples de maladies comme celles-là où, à un phénotype donné correspond une mutation à localisation toujours identique. En règle, la situation est beaucoup plus complexe.

### 3. LES DIFFICULTES DE LA MEDECINE PREDICTIVE GENETIQUE

Elles engendrent la complexité et font qu'on est loin d'une médecine prédictive en génétique. Même pour les anomalies monogéniques, les difficultés sont loin d'être toujours absentes.

Voici quelques exemples de la complexité des relations entre une anomalie de l'ADN ou des chromosomes et une anomalie clinique.

#### 3.1. VARIABILITE DES MUTATIONS : PLUSIEURS GENES = UNE MALADIE

Dans la plupart des maladies monogéniques, la mutation est possible à plusieurs endroits du même gène, voire à des dizaines d'endroits. On n'est plus à une mutation possible sur un même gène comme dans les cas du chapitre précédent où il existe une homogénéité génétique.

##### LA MUCOVISCIDOSE

Dans la mucoviscidose, à l'heure actuelle, on est à mille mutations possibles. Il s'agit pourtant, ici, d'une maladie monogénique autosomique récessive :

- ▶ deux parents hétérozygotes,
- ▶ 1 enfant sur 4 atteint.

Derrière cette hérédité simple, et cette maladie reconnaissable facilement (test de la sueur), se cachent des génotypes multiples, et les enfants peuvent très bien être F508 sur l'allèle mutant du père et R 873Q sur l'allèle mutant de la mère. Cette situation est déjà très difficile à reconnaître

##### METHODES « DIRECTES » ET « INDIRECTES »

**Rarement, on connaît l'événement génétique qui cause la maladie.** Quand on connaît, dans une famille donnée, le type de mutation du gène, on peut la dépister par une méthode directe chez d'autres éléments de la famille. **Il s'agit d'un dépistage par étude directe.**

**Très souvent, on ne connaît pas le type de mutation** pour une famille particulière (même en la cherchant bien par un séquençage du gène qui peut durer des mois). **On utilise alors une méthode indirecte.** On va regarder quel est le chromosome 7 transmis aux enfants atteints par rapport au chromosome 7 des deux parents. Il y a 2 chromosomes chez le père, P1 et P2 dont l'un est atteint mais on ne sait pas lequel. La mère est M1 et M2, est là aussi l'un des 2 chromosomes 7 est atteint. Deux enfants sont atteints, ils sont tous les deux concordants (même génotype). M1 de la mère a été transmis aux enfants atteints, c'est donc M1 qui est porteur de la mutation, donc M2 est normal. P2 du père a été transmis aux enfants. Donc c'est P2 qui est mutant, donc le P1 est normal. Cela est un diagnostic indirect. On ne connaît pas la mutation, mais les enfants atteints nous indiquent quels sont les chromosomes transmis par les parents. Si on fait un diagnostic prénatal et que l'on a pour l'enfant et cette famille donnée P1 (bon allèle du père) et M2 (bon allèle de la mère), on peut rassurer la famille car il est homozygote pour les deux allèles normaux ; il est en bonne santé. Attention, le diagnostic indirect n'est valable que lorsque :

- ▶ **On sait où se trouve le gène.** Il y a 5 000 maladies génétiques et l'on ne connaît la localisation génétique que de quelques centaines d'entre elles !
- ▶ **On a des marqueurs génétiques suffisamment proches du gène** pour pratiquer une stratégie indirecte.
- ▶ **On a pris le soin de prélever de l'ADN des enfants atteints de la maladie qui peuvent être morts.** Si on n'a pas l'ADN, on n'a plus le fil conducteur qu'auraient pu indiquer ces enfants.

Le diagnostic direct est utilisé chaque fois où l'on connaît la localisation de la mutation. Le recours au diagnostic indirect, bien que plus complexe à envisager, à comprendre, et à mettre en œuvre, est cependant très souvent nécessaire.

### 3.2. VARIABILITE DES MUTATIONS SUIVANT LES POPULATIONS.

La génétique est une leçon de diversité. **Les individus sont très différents tout en étant extrêmement semblables**, message important sur le plan philosophique, mais aussi un message important pour le conseil génétique :

- ▶ Un généticien à Copenhague, par exemple, qui s'intéresse à un enfant atteint de mucoviscidose, a une très grande chance d'arriver au diagnostic de la mutation, car il sait que 8 % des cas correspondent à 7 mutations fréquentes de mucoviscidose dont essentiellement la mutation F 508.
- ▶ Pour un généticien à Jérusalem, cela n'est plus vrai. A peine 15% des patients atteints de mucoviscidose ont la mutation F 508. Par contre, il faut chercher d'abord une autre mutation qui est plus fréquemment rencontrée dans ce pays-là.

On peut s'adresser à une population faisant partie d'une zone géographique où se trouve ce que l'on appelle un « effet fondateur », c'est-à-dire qu'il existe dans cette zone une mutation responsable d'une maladie :

- ▶ La maladie de Steinert au Québec,
- ▶ L'insuffisance des surrénales congénitales à l'île de la Réunion,
- ▶ etc...

D'où une génétique « à façon » suivant la population sur laquelle on travaille !

### 3.3. ALTERATION D'UN GENE → PLUSIEURS MALADIES

En génétique, si des mutations différentes sur un même gène peuvent entraîner une maladie identique, il existe également des situations où à une altération identique d'un gène correspond des maladies différentes. Il en est ainsi :

- ▶ Une mutation d'un gène, bien connue pour être responsable d'une hydrocéphalie liée à l'X, donne un tableau d'une grande hydrocéphalie prénatale avec agénésie du corps calleux et des pouces en abduction. Il s'agit d'une maladie très grave, malformative que les échographistes découvrent bien en cours de grossesse.
- ▶ La même altération du gène peut donner un syndrome différent que l'on découvre chez l'adulte : retard mental modéré, aphasie, démarche spastique !

Ces deux maladies liées au chromosome X n'ont pu être rapproché l'une de l'autre que depuis peu.

- ▶ Une maladie du fœtus avec une grosse hydrocéphalie touchant des familles où un garçon sur deux est atteint
- ▶ Une maladie d'homme adulte, de découverte tardive faite de retard mental, d'aphasie et de démarche spastique.

### 3.4. ALTERATION DE PLUSIEURS GENES → UNE MALADIE → HETEROGENEITE GENETIQUE

Si un gène peut donner plusieurs maladies, cela complique la recherche initiale, mais une fois la découverte faite, on le sait. Par contre, plusieurs gènes indépendants localisés à des endroits différents d'un chromosome ou sur des chromosomes différents peuvent être responsables de maladies identiques.

#### LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est définie par des convulsions, des hamartomes et des taches cutanées achromiques.

Trois gènes ont été reconnus responsables : sur les chromosomes 16 ou 9 et un 3ème non identifié actuellement.

Si dans une famille donnée, on connaît le gène responsable, on peut utiliser cette information génétique pour reconnaître les personnes conductrices hétérozygotes et éventuellement faire un diagnostic prénatal.

Si on ne connaît pas la mutation, comme c'est souvent le cas, à quel marqueur indirect va-t-on s'adresser (16 ou le 9) ? Cette situation dite d'hétérogénéité génétique est une situation très délicate, car elle peut conduire à des erreurs graves : dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, le phénotype est assez facilement reconnaissable.

## AUTRES CAS

C'est aussi le cas dans la maladie des exostoses multiples, les myopathies liées à des gènes différents et dont le dénombrement a bien avancé.

Mais si on s'adresse à des phénotypes beaucoup plus fréquents et beaucoup plus difficiles de classement comme le retard mental génétique où il y a des centaines de gènes, on comprend que la difficulté soit très grande.

**Dans le cadre de la surdité autosomique dominante, il y a au moins 30 gènes de surdité !**

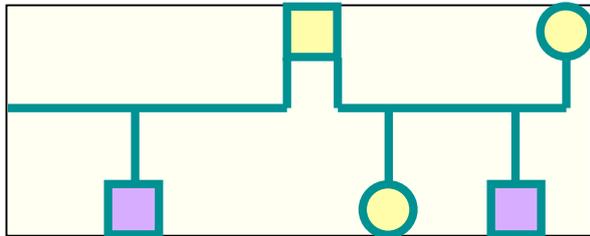
### 3.5. LES MOSAÏQUES GERMINALES

Certains individus sont « mosaïques », c'est-à-dire qu'ils sont mutants dans certaines de leurs cellules mais pas dans toutes.

#### L'OSTEOGENESE IMPARFAITE (OS DE VERRE)

C'est la maladie qui a emporté le pianiste M. P trucciani. C'est une maladie autosomique dominante (transmission une fois sur deux quel que soit le sexe).

Il s'agit d'une maladie du collagène avec mutation de type 1. Cette maladie peut avoir des formes variables plus ou moins graves. Ce sont des sujets qui ont des fractures fréquentes souvent dès la naissance (côtes), des tassements vertébraux d'où leur petite taille, des sclérotiques bleues, des os wormiens (aspect en puzzle du crâne).



Voici une famille : 1 homme qui s'est marié deux fois, 2 enfants atteints. Quand on a un enfant atteint, on regarde les parents.

**La mère du 1  lit n'a pu être étudiée.**

- La recherche de stigmates de la maladie chez le père est rest e négative.

On peut évoquer une mutation nouvelle : « le 1  cas ». Il y a eu un changement génétique dans le gène du collagène. Les parents ont transmis des gènes

normaux à l'enfant, mais il y a eu sur l'un des gènes une mutation que l'enfant pourra transmettre à 50% de sa descendance. On donne alors un conseil génétique rassurant pour un prochain enfant.

**Deuxième mariage**, après une fille en bonne santé, est n  un deuxième enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite. La foudre ne tombant pas deux fois au même endroit, une étude approfondie génétique a montré que ce Monsieur était porteur d'une mutation du collagène sans signes cliniques de la maladie correspondante, mutation qui était présente dans ses cellules de reproduction. Il a dans ses spermatozo ides une partie de leur population qui est normale et une autre porteuse de la mutation. Cet homme est mosa ique.

## AUTRES CAS

Cette situation de mosa ique ne serait pas exceptionnelle, elle est valable pour certaines myopathies notamment pour la maladie de Duchesne (5% des cas sporadiques).

### 4. UNE MUTATION A GEOMETRIE VARIABLE

#### 4.1. LA REMISE EN CAUSE DES LOIS DE MENDEL...

La loi de Mendel dit qu'un gène se transmet à l'identique avec ou sans la mutation. Le gène est un élément stable, transmissible, héritable. **Cette notion est remise en cause depuis 10 ans.**

Certaines mutations sont instables, elles peuvent varier au fil des générations. L'anomalie de l'ADN va changer au fil de la transmission de cet allèle mutant → une mutation à géométrie variable. Ici, il s'agit de maladies fréquentes. Ce n'est pas comme dans l'ostéogénèse imparfaite, peu fréquente ; et même si la mucoviscidose ou l'atrophie spinale 2 me maladie récessive après la mucoviscidose sont plus fréquentes, on n'est pas dans les maladies fréquentes.

#### 4.2. LA FRAGILITE DU CHROMOSOME X

**C'est une maladie récessive liée à l'X. C'est dans une pathologie fréquente.**

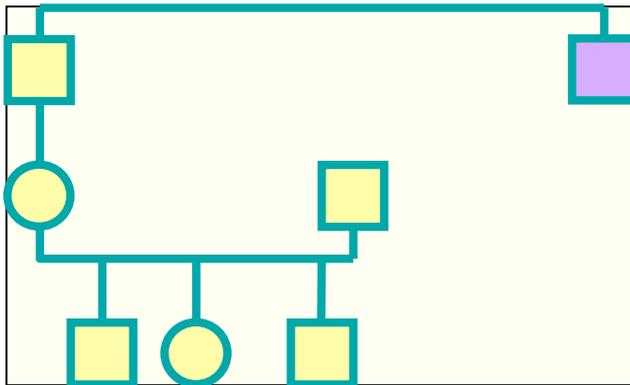
Voici ce jeune garçon, grandes oreilles, dysmorphie, prognatisme, retard mental sévère avec des troubles du comportement qui frise l'autisme. On ne peut pas faire le diagnostic sur la clinique : la macro-orchidie n'existe qu'après la puberté. Il s'agit d'une fragilité du chromosome X. On parle d'un cas sur 2 à 3 000 naissances.

Une maladie liée à l'X, on s'attend à ce que les femmes ne soient pas atteintes et à ce que les hommes atteints du gène soient tous atteints (comme dans l'hémophilie, la myopathie de Duchesne, le daltonisme, ...).

Les femmes sont conductrices n'expriment pas le gène parce qu'elles ont 2 chromosomes X, l'un avec la mutation, l'autre pas. Cette compensation fait qu'elles sont en bonne santé (en particulier dans l'hémophilie).

Voici un tableau d'une famille de sujets atteints de la fragilité du chr. X, où il existait des inconnues mal comprises :

- Des femmes atteintes, ce qui est contraire à l'hérédité récessive liée à l'X
- Deux garçons atteints et une sœur atteinte, une mère dont on se dit qu'elle est conductrice. Mais son chromosome X, elle le tient de son père qui n'est pas atteint alors que celui-ci a un frère atteint. Cela n'est pas très compréhensible. Si le chromosome X avec la mutation de fragilité du ch. liée à l'X, chez ce

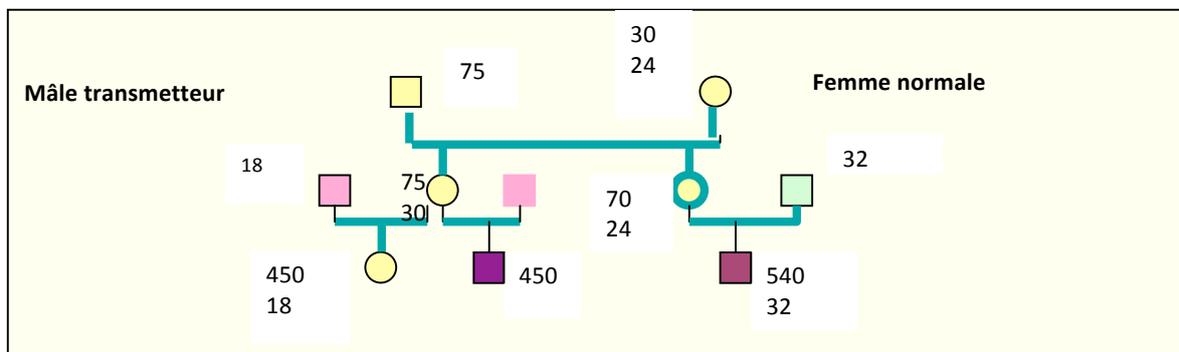


grand oncle maternel est le même que celui de son petit neveu, il a bien transité par le grand père.

On sait maintenant que la fragilité liée à l'X est à géométrie variable.

Elle peut concerner des hommes qui sont des mâles normaux, transmetteurs de la mutation qui chez eux se trouve à une phase larvée de pré-mutation. Cette pré-mutation peut se transmettre à une femme qui va aggraver la mutation, l'accroître et la transmettre avec un effet délétère à ses enfants.

La réponse à ce type d'arbre généalogique se trouve sur le schéma suivant :



Ici deux garçons, cousins germains, avec retard mental et une fragilité du ch. X cliniquement évoqué. La mutation en question est une répétition de l'ADN en nombre variable de fois.

On a, à l'état normal, cette répétition comme chez cette femme qui a 2 chromosomes X avec 30 répétitions de l'ADN (CGG) pour l'un et 24 répétitions pour l'autre.

Mais cet homme a 75 répétitions de l'ADN ; ici, on se trouve au delà d'un seuil qui n'est plus tout à fait normal ; lui, il le tolère très bien : c'est le mâle transmetteur.

Cette répétition 75 sur son chromosome X, il la transmet à ses deux filles (75 pour l'une, 70 pour l'autre). Ces femmes peuvent déséquilibrer cette mutation qui va passer chez le fils de l'une de 70 à 540 fois la répétition de CGG et chez le fils de l'autre de 75 à 450 la répétition. Il en est de même chez la demi-sœur (450) de ce dernier garçon. Il existe une mutation instable d'un ADN qui va s'accroître en taille au fil des générations.

Cette découverte explique un certain nombre de maladies, en particulier la fragilité du chromosome X → des garçons normaux transmetteurs (fréquent),

## 4.2. LE PHENOMENE DIT « D'ANTICIPATION »

Les maladies génétiques où il y a un phénomène dit « d'anticipation », c'est-à-dire un phénomène où **plus les générations avancent dans une maladie, plus le phénotype est grave** comme la maladie de Steinert

C'est une maladie neuromusculaire que l'on voit chez l'adulte et l'enfant parfois même pendant la grossesse. C'est la même maladie, simplement il y a une aggravation au fil des générations : un grand père avec une forme classique de Steinert, calvitie, myotonie, bloc A-V, va transmettre à sa fille qui aura une forme plus précoce avec une myotonie sévère ; elle-même va transmettre la mutation à son enfant qui aura une forme ante-natale grave avec hydramnios et immobilité fœtale.

On redécouvre ce que les anciens avaient prévu, pressenti en ayant évoqué une anticipation. Aujourd'hui, l'anticipation à une base moléculaire.

## 5. LE PHENOMENE D'EMPREINTE GENOMIQUE PARENTALE

### 5.1. LA TRANSMISSION D'UN MEME ALLELE PAR LA MERE OU LE PERE !

Les anciens avaient également noté que chez la souris, en particulier, certaines anomalies cliniques n'étaient pas les mêmes suivant que c'était un père ou une mère qui transmettait l'anomalie.

Dans certains endroits du génome humain, on retrouve des différences de ce type. Le fait d'avoir un accident génétique sur un allèle paternel donne une maladie ou un syndrome différent de celui produit par le même accident au niveau de l'allèle maternel correspondant. Ceci va également à l'encontre des lois de Mendel.

### 5.2. QUELQUES MALADIES EXPLIQUEES PAR CE PHENOMENE

#### LE SYNDROME D'ANGELMAN

Il est caractérisé par un retard mental très profond, une ataxie, l'absence ou peu de langage, une microcéphalie avec grande bouche, souvent des convulsions.

#### LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

Il est défini par l'existence d'un retard mental plus modéré, des troubles du comportement surtout alimentaire avec obésité majeure si on ne réduit pas la boulimie obsessionnelle.

Les enfants présentant ce syndrome naissent petits malingres, ne mangeant pas bien pendant la première année de vie, beaucoup d'entre eux ayant besoin d'une nutrition entérale à débit continu. A l'âge de 2-3 ans, ils sortent de cette phase d'hypotonie et de trouble alimentaire ; dès qu'ils marchent, une boulimie apparaît.

#### EXPLICATION...

Les enfants de ces deux syndromes ont exactement la même anomalie génétique, une délétion du chromosome 15 dans sa partie toute proximale :

- ▶ Syndrome d'Angelman transmis par la mère,
- ▶ Syndrome de Prader-Willi transmis par le père.

C'est le même caryotype. Un cytogénéticien ne peut pas faire la différence, car il ne peut pas distinguer sur la photo du chromosome le chromosome 15 d'origine maternelle de celui d'origine paternelle. Comme s'il y avait besoin de ces deux chromosomes 15 paternel et maternel pour un développement normal. Comme si l'altération de ces deux chromosomes 15 ne donnait pas le même résultat, lorsqu'elle survient dans le développement très précoce de l'œuf. Car dans ces maladies, ce n'est pas une maladie héréditaire mais une maladie sporadique ;

- ▶ Les parents n'ont pas la délétion, et ne la transmettent pas
- ▶ C'est ensuite chez l'ovocyte au stade d'une cellule qu'arrive la délétion → l'accident génétique
- ▶ Suivant que la délétion est survenue sur un chromosome 15 recopié du père ou sur un chromosome 15 recopié de la mère, cela ne donne pas la même maladie.

On n'a pas encore l'explication de cela, mais on a d'autres exemples qui s'accumulent de maladies où le phénotype n'est pas le même ou est plus grave ou plus précoce suivant que l'allèle mutant est hérité d'un père ou d'une mère.

**Ce phénomène est appelé phénomène d'empreinte génomique parentale**, comme si en transmettant les chromosomes à ses enfants on déterminait en plus du recopiage exact de l'ADN un sceau, une empreinte de style paternel ou de style maternel et qu'on a besoin des deux pour que cela marche correctement.

## 6. L'ADN MITOCHONDRIAL

### 6.1. UN ADN CIRCULAIRE

Tout notre ADN n'est pas uniquement dans les chromosomes. Il y a 3 milliards de nucléotides dans les chromosomes (le génome) et 16 000 nucléotides dans les mitochondries. Cet ADN mitochondrial est particulier par rapport à l'ADN des chromosomes linéaire, car **il est circulaire et il ne fabrique que des protéines qui participent à la chaîne respiratoire mitochondriale (fabrication de l'ATP) dans toutes les cellules.** Cet ADN mitochondrial a deux particularités :

- ▶ Cette molécule n'est transmise que par les mères. **On n'a que les mitochondries de sa mère.**
- ▶ Le spermatozoïde est bourré de mitochondries car il a besoin d'une énergie importante et d'ATP pour sa mobilité. Quand il arrive, pour féconder l'ovule, il laisse tomber son flagelle, il abandonne sa pièce intermédiaire et les mitochondries avec. Il féconde l'ovule avec son patrimoine génétique haploïde en abandonnant ses mitochondries.

### 6.2. UNE MALADIE DE L'ADN MITOCHONDRIAL

#### 6.2.1. PREMIERE PARTICULARITE : LA TRANSMISSION

Quand elle est héritée, c'est que la mère a une mutation de l'ADN mitochondrial. En conséquence :

- ▶ Tous ses enfants l'auront
- ▶ Seules les filles la transmettront à leur tour
- ▶ Les fils ne vont pas la transmettre.

Ces anomalies mitochondriales sont rares mais peuvent concerner toutes les spécialités :

- ▶ Cardiaque avec des myocardopathies,
- ▶ Ophtalmologique avec la cécité de Leber,
- ▶ ORL avec la surdité, neurologique avec des retards mentaux,
- ▶ Rénale avec des tubulopathies, hépatique ...

#### 6.2.2. DEUXIEME PARTICULARITE : DE TRES NOMBREUX PHENOTYPES...

#### POURQUOI TANT DE PHENOTYPES ?

C'est la deuxième particularité de l'ADN mitochondrial, celle d'être une sorte de mosa ique ; il a la particularité de ne pas être tout mutant ou tout normal ; c'est d'être « h t roplasmique, c'est-à-dire d'avoir des mitochondries normales et des mitochondries mutantes dans un dosage variable. C'est ce dosage variable dans des tissus différents qui fait que le phénotype peut être diff rent dans un arbre généalogique (surdité   côté de tubulopathie par exemple).

#### COMMENT EVOQUER UNE MALADIE MITOCHONDRIALE ?

C'est d'une grande difficulté tant sur le plan clinique que de l'approche biochimique. A retenir :

- Tout l'ADN n'est pas dans les chromosomes. Sur le plan phylogénique, les mitochondries sont des sortes de « r sids » de la respiration des procaryotes (unicellulaires) permettant une respiration cellulaire dans tous les organes qui le nécessitent (muscle, cerveau,...).
- Les deux particularités des mitochondries : leur transmission uniquement maternelle et la variabilité de dosage des mutations suivant les tissus.

## 7. CONCLUSION

**Le message de cette complexité, c'est que les problèmes posés sont complexes à résoudre non seulement pour les généticiens mais pour tous les médecins.**

Si cette complexité est déjà grande pour les situations précédemment abordées, combien plus grande le sera t-elle pour les maladies multigéniques, c'est-à-dire les maladies où il faut non pas un mais plusieurs variations de notre ADN pour conférer non pas une certitude mais une prédisposition au diabète, à l'obésité, à l'hypertension artérielle, etc.

On est loin de la médecine prédictive. Il paraît nécessaire encore de concentrer nos efforts sur des maladies certes rares mais qui vont aider à comprendre les modèles génétiques encore plus complexes qui nous attendent comme les maladies multigéniques plus fréquentes que nous avons à traiter et à prédire.

## 8. REPONSES A DES QUESTIONS

### QUEL RISQUE POUR DES COUSINS GERMAINS D'AVOIR DES ENFANTS PORTEURS D'UNE MALADIE PHENOTYPIQUE ?

Le risque pour des cousins germains d'avoir une maladie génétique autosomique récessive n'est pas particulier sauf si les deux parents sont hétérozygotes.

L'augmentation du risque chez les cousins germains est assez faible, de l'ordre de 2 à 3% au cours d'une grossesse. Pour l'ensemble des grossesses, ce chiffre est augmenté de 1% par grossesse. Ce risque appelle plusieurs commentaires :

- ▶ **Première situation** : dans la famille, il existe une maladie génétique. Là, on sait qu'il y a un gène coupable. Le conseil génétique doit s'intéresser spécifiquement à la question de la maladie qui est déjà reconnue dans la famille.

***Y a t-il dans vos familles (communes mais aussi non communes) une maladie récessive qui modifierait cet avis ?***

- ▶ **Deuxième situation** : certaines populations connues présentent avec une fréquence suffisamment grande des gènes récessifs pour des maladies particulières par exemple :
  - Mucoviscidose à Copenhague et à Jérusalem.
  - Thalassémie dans la région méditerranéenne (1 personne sur 10 est porteuse du gène de la thalassémie). Si on est cousin germain le risque est nettement plus élevé. Dans le doute, faire une électrophorèse de l'hémoglobine.

***Quelles sont vos origines géographiques ?***

Il n'y a pas de risque « zéro » en génétique. On aurait beau rechercher, à tort, des maladies génétiques comme la mucoviscidose, l'atrophie spinale, etc., on n'aboutirait pas à réduire le risque génétique.

### QUELLE EST L'ORIGINE ET QUEL EST LE MECANISME DES MUTATIONS ?

Réponse - Je ne sais pas.

Quand on prend une cellule et qu'on la bombarde de rayons X ou qu'on l'a soumet à la présence d'agent alkylant, il y a des mutations 1 000 à 10 000 fois plus que la normale. On ne vit pas à Hiroshima ni avec des produits alkylants.

Les mutations sont des scories, des erreurs de la transcription. Il y a une faute tous les millions de transcriptions de nucléotides. Notre système est donc bien équipé pour corriger les erreurs ! Mais on a 3 milliards de nucléotides. Une faute tous les millions, cela veut dire que lorsqu'on transmet notre patrimoine à un de nos enfants, il est recopié avec 3000 changements. Fort heureusement 95% de notre ADN ne fait pas partie de l'ADN codant et n'intéresse pas les gènes. Sur les 3 000 changements lors de la transcription, il y a une très grande majorité qui n'entraîne pas de conséquence. Cependant quelques changements peuvent atterrir dans un gène. Quand le changement se produit au niveau d'un gène et à un endroit particulièrement sensible du gène pour qu'apparaisse un phénotype, il y a une sorte de « malchance », terme peu scientifique, mais indiquant une inconnue ou un hasard. Cette probabilité de malchance est à différencier de la situation de sujets qui sont prédisposés par une ascendance porteuse d'un phénotype.

### QUID DES CANCERS FAMILIAUX ET EN PARTICULIER DU CANCER COLIQUE ?

Gros efforts de recherche en cours, mais aussi des résultats pratiques.

On sait qu'il existe des familles à cancer : c'est vrai pour certains cancers du sein, pour certains cancers de l'ovaire, pour certains cancers du colon notamment ceux qui arrivent sur des polyposes familiales (maladie autosomique dominante) nécessitant des contrôles rapprochés par coloscopie dès 15 ans et parfois la colectomie totale. Ce sont des situations assez rares. Mais il y a aussi des familles de cancer colique où le cancer ne naît pas d'une polypose préexistante.

S'il y a une demande, ces patients doivent être adressés à une consultation d'oncogénétique notamment pour le cancer colique, il y en a une à St Antoine, à l'Institut Curie, à l'IGR....

Il y a plusieurs gènes responsables du cancer colique.

- ▶ On cherche quel gène. Et en admettant qu'on arrive ensuite à une mutation, qu'est-ce que l'on en fait ?

- ▶ Comment on utilise cette information ?
- ▶ Qu'est-ce qu'on va dire à un jeune ... ?

On est en plein dans une situation de risque mendélien. Ce sont des situations peu fréquentes.

Mais dans la plupart des familles où il existe de nombreux cancers coliques, il s'agit d'agrégation de cancers liés à la fréquence du cancer colique.

#### PEUT-ON MODIFIER LE CHROMOSOME ?

Cela a été fait chez la souris. Le bricolage chromosomique, remplacer un bout de chromosome existant, manquant, c'est extrêmement difficile. On arrive à isoler de grand fragment de chromosome dans un clone de bactérie ou de virus, à les reproduire des millions de fois et à les stabiliser. Mais de là à les réinjecter dans une cellule atteinte et à le stabiliser dans le génome de cette cellule pour qu'elle adopte les caractéristiques que peut avoir un segment de chromosome normal, cela est très, très difficile. Pour l'instant il y a une recherche animale.

#### IL EST PREVU UN DE LA MUCOVISCIDOSE PAR BIOLOGIE MOLECULAIRE ; NE VA T-IL PAS SE POSER LE PROBLEME DE L'ACCEPTATION PARENTALE ?

Le dépistage primaire prévu de la mucoviscidose n'est pas moléculaire. Il sera du type Guthrie (dosage de la phénylalanine), c'est-à-dire que l'on va doser la trypsine-immunoactive chez tous les nouveaux nés. On va dépister sûrement trop d'enfants (environ 1 millier pour une centaine de mucoviscidose nouvelles par an en France) et sur ceux-là, avec l'accord des parents, on aura recours au dépistage secondaire à l'aide de la biologie moléculaire.

#### OU EN ETES-VOUS DU DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE PAR RAPPORT AU DIAGNOSTIC PRENATAL ?

En France, il a été longtemps involontairement interdit par la Loi.

La Loi de Bioéthique a fait avancer beaucoup les choses. Elle est entrain de reculer avec l'arrêt Perruche qui entraîne une situation dramatique pour les pédiatres, obstétriciens, échographistes,... qui sont mis en cause dans leur pratique raisonnable de leur exercice.

En juillet 1999, il a été autorisé la recherche sur l'embryon pour visée de diagnostic pré-implantatoire expérimental. Trois centres ont reçu l'agrément en France (Strasbourg, Paris qui est un consortium Antoine Beclère - Necker-Enfants Malades et Montpellier). Il y a déjà deux enfants qui sont nés. Voilà où on en est.

La recherche porte sur les maladies à triplets, la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale et les anomalies chromosomiques.