

UN PEU DE GÉNÉTIQUE MEDICALE

Docteur Hélène CAVE
UF de Biochimie et Biologie Moléculaire - Hôpital Robert Debré

L'incidence des maladies génétiques :

- Il existe plus de 7000 maladies génétiques.
- Un humain sur 10 est atteint d'une maladie génétique qui le plus souvent apparaît à l'âge adulte.
- Chaque être humain est porteur de 5 à 10 anomalies génétiques.

A quoi sert la génétique médicale ?

- Génétique clinique (consultation de génétique) :
 - Pour le patient atteint :
 - Diagnostic clinique
 - Information et soutien du patient et/ou de ses parents
 - Participation/organisation/supervision de la prise en charge médicale et socio-éducative.
 - Pour les grossesses futures :
 - Fixer le risque de récurrence
 - Informer des possibilités et limites du diagnostic anténatal
 - Information génétique « conseil génétique »
 - Pour la famille :
 - Dépistage des personnes à risque.
- Génétique biologique (à but diagnostic)

Gènes et chromosomes :

Une cellule fabrique des protéines à partir des informations inscrites sur les gènes. Les gènes sont situés dans les chromosomes. Nous avons 23 paires de chromosomes. Chaque chromosome est en double, un venant de notre père et un de notre mère.

Chaque chromosome porte 250 à 2500 gènes.

Maladies génétiques et mutations :

a) Mutations chromosomiques : 1/250 naissances.

- Anomalies de nombre : Trisomie (21 la plus fréquente)
- Anomalies de structure :
 - Duplication
 - Délétion (il manque une partie du chromosome)
 - Translocation réciproque (échange de fragments).

b) mutations géniques (mutation à l'intérieur du gène) :

- délétion (il manque tout ou partie du gène)
- répétition
- mutations d'épissage
- parfois mutation d'un seul acide aminé (unité de base).

Conséquences des mutations ?

- Soit délétères : maladies
- Soit sans conséquence pathologique (polymorphismes).

Une mutation peut altérer la fonction d'une protéine :

- Perte de fonction
- Gain de fonction
- Nouvelle fonction.

Maladies génétiques et transmission :

L'hérédité est biparentale :

- Chromosomes (autosomes) : chaque gène : 2 copies (allèles) (1 paternelle, 1 maternelle).
- Chromosomes sexuels (gonosomes X et Y).
Femmes XX : 2 copies par cellules MAIS une seule copie fonctionnelle (lyonisation)
Hommes XY : 1 copie

Modes de transmission classique : Monogénique :

- Hérité autosomique dominante (1 seul allèle atteint sur le chromosome venant du père ou sur celui venant de la mère) provoque une maladie
 - Hérité autosomique récessive (il faut les 2 allèles atteints pour être malade)
 - Hérité liée à l'X.
- La mutation peut être héritée du père ou de la mère.
- Il peut s'agir d'une néo-mutation, survenue dans une des deux cellules sexuelles (ovules/spermatozoïdes). Son risque de récurrence est alors nul ou très faible.
- La pénétrance de la mutation peut être incomplète et varier avec l'âge.

- Si la pénétrance est incomplète un sujet muté peut sembler normal. Un sujet normal peut porter une mutation et la transmettre.
 - Si la pénétrance est retardée, un sujet muté devient malade au cours du temps.
- La pénétrance incomplète (quantitatif) ≠ expressivité variable (qualitatif) (manifestations variables chez des individus différents).

Diagnostic génétique d'une maladie : identification de la mutation responsable de la maladie :

- Bénéfice direct :
 - Confirmation d'un diagnostic/diagnostic différentiel de la maladie
 - Typage de l'anomalie génétique en cause.
- Bénéfice indirect :
 - Dépistage des couples à risque et conseil génétique avant la naissance d'un 2^{ème} enfant.

Difficulté variable :

- Mutation récurrente ou hétérogénéité allélique.
- Différents types de mutation (délétions, mutations ponctuelles,...)
- Gène de grande taille.

Dans certaines maladies, toutes les mutations ne sont pas identifiables.

Particularités du diagnostic génétique : Caractéristiques de l'information génétique :

- Très personnelle
- Pourtant partagée (parents, groupes)
- Études familiales/secret médical
- Génome : patrimoine de l'humanité
- Permet de remonter dans les générations
- Permet de réduire les possibles futurs.

Aspects éthiques et légaux :

- Laboratoire de diagnostic :
 - Agrément pour la réalisation de tests génétiques (agence de biomédecine)
 - Agrément spécifique pour la réalisation de tests prénataux.
- Diagnostic génétique du sujet atteint :
 - Consentement éclairé pour l'examen des caractéristiques génétiques.
 - Signature par le patient ou ses deux parents (si mineur) et par le médecin référent.
- Diagnostic génétique chez les apparentés : un diagnostic présymptomatique chez un sujet apparenté non atteint ne peut être réalisé chez un sujet mineur que s'il existe un bénéfice direct pour le sujet.

Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne.