

## FICHE N° 21 :

### L'HEREDITE ET LES MALADIES GENETIQUES

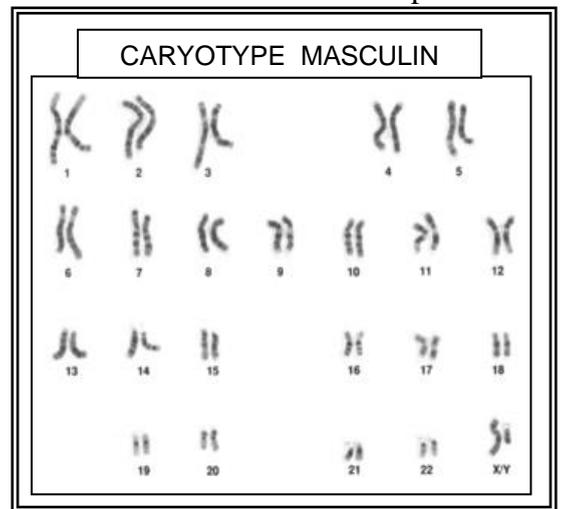
#### INTRODUCTION GENETIQUE

La liste des maladies génétiques est longue autant que varié. La variété s'explique par la définition même de maladie génétique. Une maladie génétique est liée au dysfonctionnement d'un gène.

Notre génome est constitué de 20.000 à 25.000 gènes (c'est une estimation). Chaque gène est contenu dans une séquence d'ADN. Plusieurs gènes sont disposés sur nos chromosomes. Le chromosome 1, le plus grand, contient  $\pm 8\%$  de notre génome (1.600). La carte des chromosomes d'une espèce est appelée le caryotype.



La cartographie (en cours) du patrimoine héréditaire de l'humain s'appelle le génotype. Enfin, l'ensemble des traits observables caractérisant un être vivant, comme les caractères anatomiques, physiologiques, morphologiques, éthologiques, etc. forme le phénotype. Le phénotype résulte du caryotype, lui-même dépendant du génotype. Mais, l'influence du milieu peut également être importante conjuguée à celle du génotype. La génétique classique



utilise les phénotypes pour déduire les fonctions des gènes et des expériences de croisement permettent d'étudier les interactions. C'est ainsi que les premiers « généticiens » furent capables de travailler sans aucune connaissance de biologie moléculaire. Les variations phénotypiques sont un élément fondamental de l'évolution par sélection naturelle. Il faut en conséquence ajouter un dernier élément à l'équation génétique :

$$\text{génotype} + \text{environnement} + \text{variation aléatoire} = \text{phénotype}$$

Si le phénotype est ainsi obtenu, alors une maladie génétique résulte toujours de la conjonction de ces trois variables. Dans son état de connaissances, la génétique n'approche qu'à peine le premier élément de l'équation. Un *mauvais* fonctionnement d'un seul de ces gènes, une *mauvaise* localisation sur le chromosome peut provoquer une maladie plus ou moins grave ou même la mort. La trisomie 21 est liée à une aberration chromosomique tandis que le diabète de type I s'explique partiellement par l'absence du gène responsable de la synthèse de l'insuline. Plus largement, il est aisé de retenir que toute maladie présente une composante génétique, que cette dernière soit la cause

ou une prédisposition. L'objectif de ce chapitre n'est pas de faire le tour des maladies génétiques<sup>1</sup>, il convient plutôt d'évoquer les mécanismes en jeu dans leur transmission.

## **RAPPEL BIOLOGIQUE**

Toutes nos cellules, à l'exception du globule rouge, possèdent un noyau. Excepté la cellule sexuelle<sup>2</sup>, chaque noyau de chaque cellule humaine contient 46 chromosomes. Ces chromosomes sont répartis en :

- + 22 paires de chromosomes dits autosomes
  - + 1 paire de chromosomes dits chromosomes sexuels ou gonosomes
- = 23 paires ou  $23 \times 2 = 46$ .

Les autosomes sont semblables entre les hommes et les femmes ; tandis que les chromosomes sexuels diffèrent. Les femmes ont une paire de gonosomes homologues, assez grands, appelés XX. Les hommes possèdent une paire de chromosomes sexuels hétérologues. Cette paire est appelée XY et possède un chromosome semblable à celui de la femme et un autre beaucoup plus petit.

Il est important de rappeler que les autosomes sont homologues<sup>3</sup> deux à deux. Pourquoi les chromosomes sont-ils semblables deux à deux et non identiques en formant des paires ? Nous sommes issus d'une seule et unique cellule. Cette cellule résultait de la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule, des gamètes. Il faut donc deux gamètes (un mâle, une femelle) pour faire un zygote. Le zygote<sup>4</sup> est donc le fruit de la combinaison du matériel génétique des deux gamètes. Ainsi, la moitié de nos chromosomes vient donc de notre mère alors que l'autre vient de notre père. C'est pour cette raison que nos chromosomes sont semblables ou homologues deux à deux et non identiques deux à deux. Les chromosomes sont les dépositaires, les vecteurs du matériel génétique et le lieu de leur expression primaire. Pour rappel, le chromosome ne s'individualise qu'au cours de la division cellulaire : la méiose pour les gamètes, la mitose pour les autres cellules.

## **UN BRIN D'HISTOIRE**

Nous faisons allusion aux premiers généticiens qui faisaient de la génétique sans le savoir, avec pour seul instrument : l'observation. Vers 1860, un moine autrichien, Mendel, allait bousculer toutes les théories antérieures sur l'hérédité. Considéré comme le père fondateur de la génétique, des lois portent son nom. Mendel travailla sur nombre de plantes et d'animaux mais ses plus grands succès furent réalisés avec des plantes de pois. La plante de pois a l'avantage d'avoir un cycle de vie court permettant ainsi d'obtenir rapidement un grand nombre de générations. Les pois ont

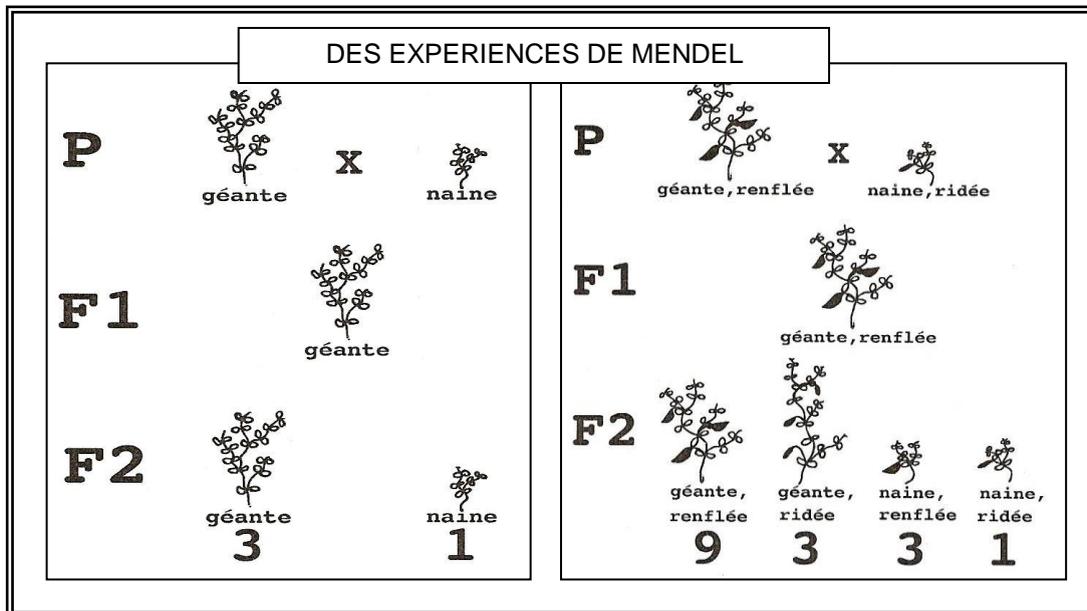
---

<sup>1</sup> Plus de 5.000 syndromes génétiques sont clairement identifiés de nos jours.

<sup>2</sup> Ou gamète ; l'ovule et le spermatozoïde sont des gamètes.

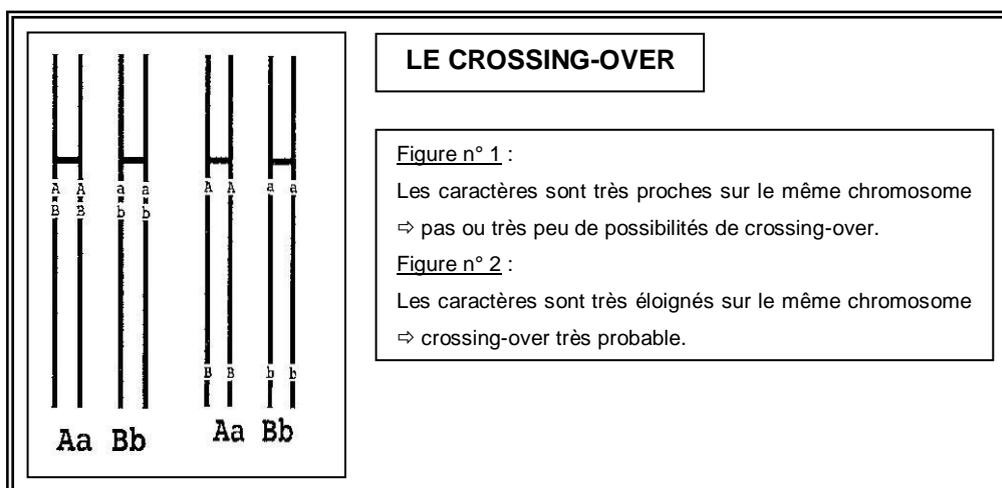
<sup>3</sup> Homologue ne veut pas dire identique.

également la possibilité de s'autopolliniser ou de subir une pollinisation croisée. Mendel fut le premier à étudier la transmission des caractères héréditaires de manière statistique et d'en déduire que les lois de l'hérédité sont les mêmes pour tous les êtres vivants.



Dans la première expérience, nous constatons qu'un caractère est induit par deux facteurs et qu'il existe des un caractère dominant et un caractère récessif. Dans la seconde, on observe en plus que chaque paire de facteurs se sépare indépendamment de toutes les autres paires.

L'étude de la cellule allait conforter les lois de Mendel avec toutefois des exceptions à la « mécanique » mendélienne. La première s'appelle le crossing-over (enjambement en français) et a lieu lors de la méiose ; cette recombinaison génétique contribue au brassage génétique lors de la reproduction. Il arrive parfois (phénomène aléatoire) que les deux chromosomes ne se brisent pas au même niveau, ce qui entraîne une duplication de gènes sur un chromosome et une suppression sur l'autre. La distance entre deux gènes sur un même chromosome conditionne cette éventualité.



<sup>4</sup> Des jumeaux homozygotes sont deux zygotes qui présentent des chromosomes strictement identiques.

La seconde exception qui fausse les lois de Mendel est liée à la transmission liée au sexe. Le chromosome sexuel Y est très petit et ne peut par conséquent pas porter beaucoup de gènes<sup>5</sup>. Le chromosome X est beaucoup plus grand et porte donc un grand nombre de gènes. Au niveau chromosomique, la seule différence entre une femme et un homme réside donc dans le fait que les femmes portent le chromosome X à deux exemplaires alors que les hommes ne le portent qu'à un seul exemplaire, l'autre étant remplacé par le chromosome Y qui est trop petit pour porter les informations équivalentes au chromosome X. Les femmes portent donc certaines informations en double alors que les hommes portent ces mêmes informations à un seul exemplaire. Certaines maladies génétiques sont transmises de cette manière comme le daltonisme ou l'hémophilie.

## **DEFINITIONS**

- Maladie héréditaire : une maladie transmise (en dehors d'une contamination infectieuse).
- M. génétique : terme (générique) regroupant les affections déterminées par au moins un gène.
- M. génétique héréditaire : la mutation du gène se produit dans les cellules sexuelles. Elle conduit éventuellement à une malformation congénitale ou au développement d'une maladie quelques années plus tard (!).
- M. génétique somatique : la mutation du gène se produit dans les cellules somatiques, c'est-à-dire toutes les cellules non sexuelles. Ces mutations sont provoquées par des facteurs environnementaux. L'exemple type est le cancer.
- M. congénitale : correspond à un état médical présent à la naissance. Une maladie congénitale peut être identifiée avant la naissance (diagnostic prénatal), à la naissance ou diverses années plus tard (de moins en moins fréquent). Les maladies congénitales peuvent être dues à des anomalies génétiques **ou** acquises durant la période fœtale (médicaments, alcool, tabac).
- M. familiale : cet adjectif regroupe de nombreuses notions ; il est donc relativement imprécis. Il se superpose à « héréditaire » (c'est la famille qui porte et transmet l'hérédité), il s'utilise de plus en plus dans le concept de « milieu familial pathogène » englobant ainsi certains comportements et se réfère aussi à la notion d'« antécédent familial ».

## **LES MALADIES GENETIQUES**

Il est d'usage de distinguer trois catégories de maladies génétiques : les maladies chromosomiques, les maladies monogéniques et les maladies plurifactorielles.

---

<sup>5</sup> On estime actuellement que le chromosome Y porte seulement quelques gènes directement impliqués dans la détermination du sexe masculin.

- Les maladies chromosomiques :

Elles s'expliquent par le défaut ou l'excès de matériel chromosomique par l'altération de structure d'un chromosome, par l'anomalie de nombre des chromosomes. Une grande partie des fausses couches du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est liée à ce type d'anomalies. On les distingue selon le type de chromosomes concernés par l'anomalie.

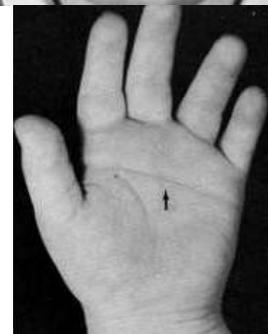
a) Les anomalies des chromosomes non sexuels ou autosomales :

Elles consistent en une anomalie de nombre dont les plus répandues (et les plus connues) sont les trisomies. La trisomie peut survenir si l'un ou l'autre des géniteurs apporte deux chromosomes au lieu d'un ou lors de la première division cellulaire. Cette mauvaise répartition peut se produire sur n'importe quelle paire mais la fréquence n'est pas la même comme le pronostic. La plupart des trisomies entraînent un avortement naturel car elles sont dites létales. D'autres ne le sont pas comme les trisomies 21, 18 et 13.

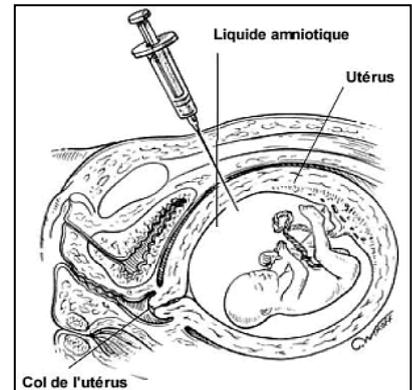
Dans ces trois cas, on note un retard de croissance intra-utérin. Le syndrome de Patau (13) et le syndrome d'Edward (18) rassemblent de multiples malformations touchant le cerveau, le cœur, les membres et le visage. Les trisomies 13 et 18 ne vivent en général que quelques jours à quelques semaines en raison de l'importance des malformations associées.

Le syndrome de Down signe la trisomie du chromosome 21, antérieurement appelé mongolisme. Première maladie génétique clairement identifiée, elle est la plus fréquente de cette catégorie, soit 1/700. Ce chiffre est en réalité moyen car l'âge maternel grandissant va majorer le risque d'apparition de cette trisomie (à 40 ans, 1/100).

Âge maternel	Terme de la grossesse en semaines			
	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527
25	946	1062	1147	1352
30	626	703	759	895
31	543	610	658	776
32	461	518	559	659
33	383	430	464	547
34	312	350	378	446
35	249	280	302	356
36	196	220	238	280
37	152	171	185	218
38	117	131	142	167
39	89	100	108	128
40	68	76	82	97
41	51	57	62	73
42	38	43	46	55



La trisomie 21 peut se détecter lors de l'échographie<sup>6</sup> du 1<sup>er</sup> trimestre et/ou à l'aide de certains marqueurs dosés soit dans le sang, soit dans le liquide amniotique. Le prélèvement de ce liquide est réalisé par amniocentèse. Cette technique de prélèvement<sup>7</sup> est réservée aux femmes dont le risque<sup>8</sup> est élevé compte tenu de leur âge. En effet, cette ponction présente, elle aussi, des risques d'interruption de grossesse (1 %). L'alpha-foetoprotéine est le marqueur le plus sensible. Ce taux sera bas dans le cas d'une trisomie 21 et élevé dans le cas d'un spina bifida ou ... d'une grossesse gémellaire. Cet aspect délicat de la génétique médicale est appelé conseil génétique.

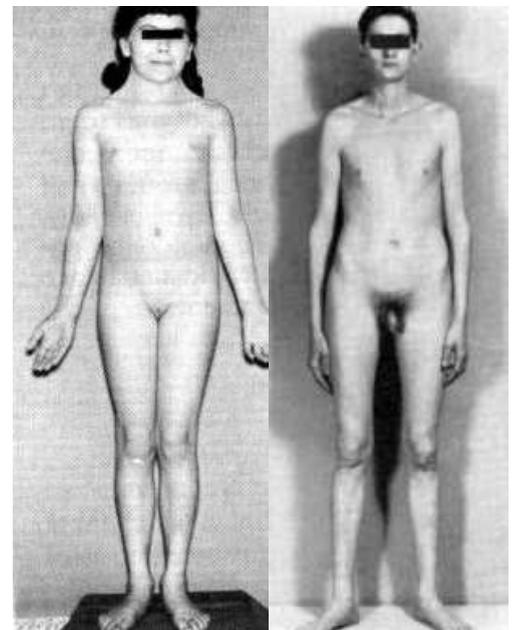


La trisomie empêche l'évolution dite normale du cerveau ; cependant, à force de stimulation y compris en milieu « normal », les porteurs de trisomie peuvent se développer tant sur le plan intellectuel<sup>9</sup>, émotionnel que sur le plan professionnel, même si leur handicap ne leur permet jamais d'atteindre l'âge mental d'un adulte.

b) Les anomalies des chromosomes sexuels ou gonosomales :

Le premier groupe d'anomalies ont de faibles répercussions héréditaires compte tenu qu'elle procure principalement de la stérilité. Nous découvrirons ici l'écriture caryotypique en commençant par le syndrome de Turner. Cette maladie génétique touche les filles (1/5000).

La 45X0, signifiant qu'il manque le second chromosome X, est donc une monosomie. Cette maladie, qu'il est possible de corriger « hormonalement », se caractérise par une femme de petite taille, impubère car dénuée de caractères sexuels secondaires et la présence fréquente d'un pli cutané latéral du cou (photo ci-contre).



Le syndrome de Klinefelter se note 47XXY. Il touche généralement les hommes, mais peut donner naissance à des filles voire des êtres au sexe indéterminé. Ces garçons sont anormalement grands, sans pilosité voire avec de la poitrine. L'enfance est marquée par des difficultés d'apprentissage du langage bien qu'ils disposent d'un QI anormalement élevé. Sa fréquence est de 1 naissance masculine sur 700.

<sup>6</sup> Parmi les signes caractéristiques du syndrome de Down intra-utérin, il faut souligner celui de la clarté nucale.

<sup>7</sup> Il est réalisé généralement entre la 14<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

<sup>8</sup> Le risque nul n'existe jamais en pathologie surtout génétique.

Un second groupe se constitue d'affections chromosomiques qui ne sont plus considérés comme des pathologies. La 47XXX est un triplet de X, et touche une fille sur mille, particulièrement née d'une mère âgée. Ces femmes sont morphologiquement normales, sont affectées de problèmes menstruels et donc de fertilité. On retrouve une forte incidence de troubles psychiques chez ces personnes. La dernière touche des garçons, c'est la 47XYY marquée par le doublet du gonosome Y. Ici aussi, le développement morphologique est normal mais présente des difficultés d'apprentissage. Ces enfants ont un grand besoin d'activités, de soutien et d'affection. Le développement de troubles psychiques<sup>10</sup> se retrouve en l'absence d'un milieu stable.

c) Les autres anomalies :

Elles s'expliquent souvent par la perte d'un fragment chromosomique. La plupart des malformations cardiaques congénitales, les troubles du développement psychomoteur et/ou intellectuel isolés sont imputables à ce genre d'anomalies chromosomiques.

▪ Les maladies monogéniques :

Elles s'expriment par la présence d'une mutation d'un gène et par une transmission familiale selon les lois de Mendel. Ainsi, la mutation garde son individualité même si elle ne s'exprime pas chez l'individu porteur. On y distingue certaines catégories de maladies monofactorielles :

- maladies à transmission autosomique dominante,
- maladies à transmission autosomique récessive,
- maladies dont le gène est porté par le X,
- maladies liées à l'ADN mitochondrial,
- maladies liées à une disomie uniparentale.

a) Maladies à transmission autosomique dominante :

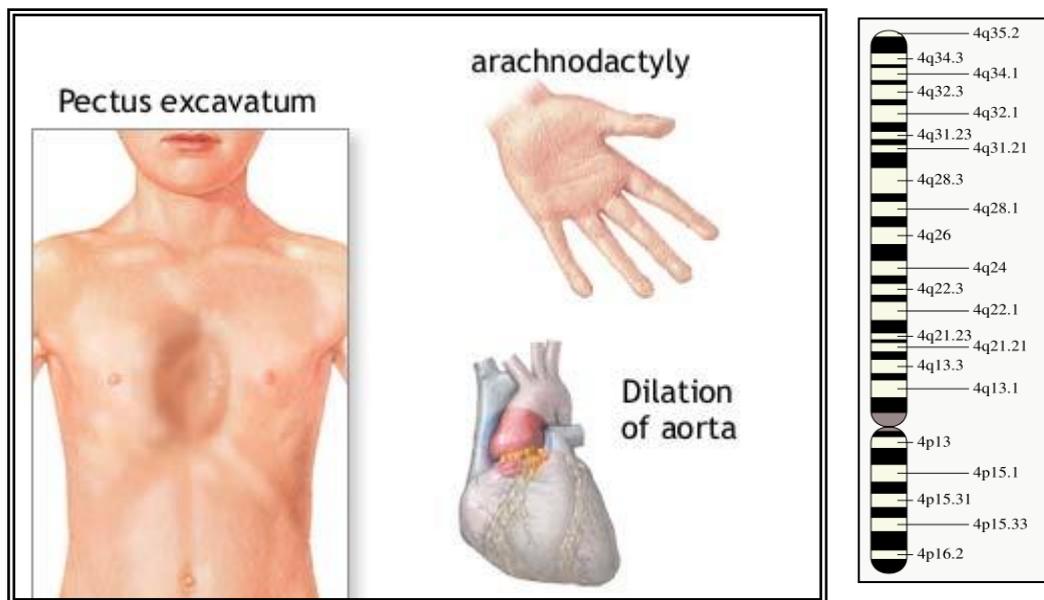
La mutation concerne une perte de fonction ou un gain de fonction. Elle s'exprime de génération en génération. C'est ici que se pose de manière évidente l'approche de ces pathologies sur deux aspects : le pronostic individuel et le risque familial. Il est ici important de rappeler que toutes les affections héréditaires ne sont pas obligatoirement congénitales c'est-à-dire qu'elles ne se manifestent pas forcément à la naissance. Le syndrome de Marfan est lui congénital (1/10.000) et se marque par une maladie du tissu conjonctif, atteignant tous les organes du corps humain avec des degrés très variables dans ses manifestations cliniques. Les organes les plus touchés sont : l'œil, le squelette et le système cardio-vasculaire.

---

<sup>9</sup> Cette adaptation est conditionnée par le niveau intellectuel (QI) du trisomique qui peut être très variable (20 à 80).

<sup>10</sup> Cette anomalie a longtemps été étiquetée « chromosome du crime » pour une soi-disant recrudescence d'agressivité chez ces sujets.

La maladie de Huntington est une maladie à transmission autosomique dominante mais n'apparaissant que vers l'âge (moyen) de 35 ans. Cette maladie marquée par la chorée<sup>11</sup> de Huntington et une démence progressive, est incurable d'évolution inexorable vers la mort. Elle s'explique par la mutation du gène *IT15* situé sur le locus (localisation) p16.3 du chromosome 4. Un autre gène *FGFR3* sur ce même locus se voit muter dans un cas sur 15.000<sup>12</sup>. La maladie que cette mutation génère est l'achondroplasie. Elle touche l'os donnant un nanisme avec raccourcissement des membres et un visage caractéristique à cette maladie mais n'affectant pas l'intelligence de l'humain. C'est le cas le plus fréquent des nanismes d'origine génétique<sup>13</sup>.



b) Maladies à transmission autosomique récessive :

Compte tenu du mode de transmission, la consanguinité est ici un facteur favorisant. La présence de deux gènes anormaux est indispensable pour que la maladie s'exprime. Ce fait explique que l'expression de la maladie peut sauter une ou plusieurs générations. Afin d'estimer les risques, le conseil génétique devra envisager les différentes combinaisons.

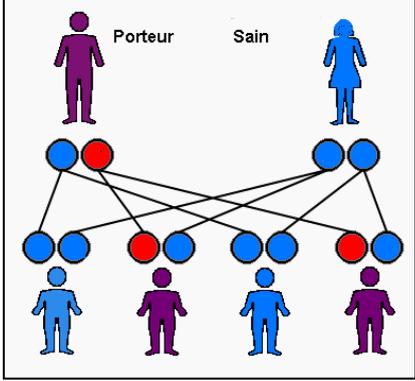
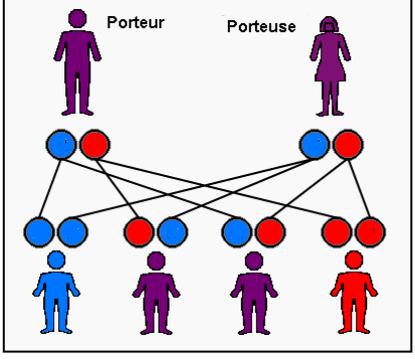
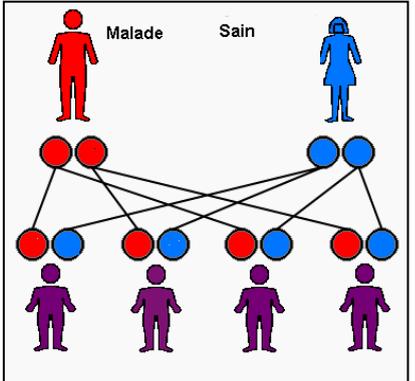
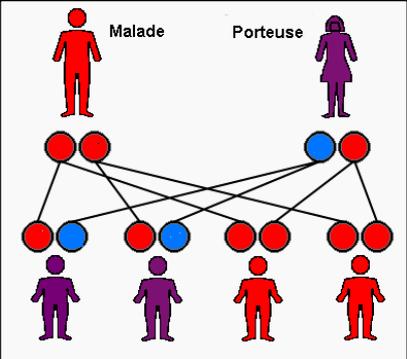
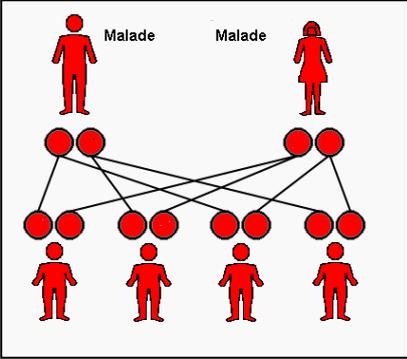
- union d'un porteur et d'un non-porteur,
- union de deux porteurs,
- union d'un non-porteur et d'un malade,
- union d'un porteur et d'un malade,
- union de deux malades.

<sup>11</sup> La fameuse danse de Saint-Guy.

<sup>12</sup> Tous les chiffres communiqués sont des moyennes qui peuvent varier parfois de manière importante en fonction de facteurs géographiques ou de populations.

<sup>13</sup> L'actrice française Mimie Mathy est atteinte d'achondroplasie.

Il faut également tenir compte des ascendants aussi loin qu'il soit possible et de la fratrie. La mucoviscidose en est la principale représentante par la précocité de son diagnostic. Ce trouble génétique (chromosome 7) affecte le fonctionnement de l'ensemble des glandes exocrines de l'organisme, particulièrement les fonctions digestive et respiratoire.

### TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

Les gamètes porteurs du gène normal sont en **BLEU** ;  
 Les gamètes porteurs du gène anormal sont en **ROUGE**. Les personnes malades sont en **ROUGE**.  
 Les personnes non malades mais porteuses du gène sont en **VIOLET**.  
 Les personnes non porteuses du gène sont en **BLEU**.

### RISQUES A CHAQUE GROSSESSE

**CAS N° 1 : PORTEUR + SAIN**  
 50 % d'avoir un enfant porteur du gène muté. La transmission d'une maladie génétique autosomique récessive peut s'arrêter si aucun enfant porteur ne naît de l'union.

**CAS N° 2 : PORTEUR + PORTEUR**  
 50 % d'avoir un enfant porteur du gène muté et 25 % d'avoir un enfant malade.

**CAS N° 3 : MALADE + SAIN**  
 Tous les enfants du couple sont porteurs du gène muté.

**CAS N° 4 : MALADE + PORTEUR**  
 Tous les enfants du couple sont porteurs du gène muté et la moitié d'entre eux peuvent être malades.

**CAS N° 5 : MALADE + MALADE**  
 Tous les enfants du couple sont malades.

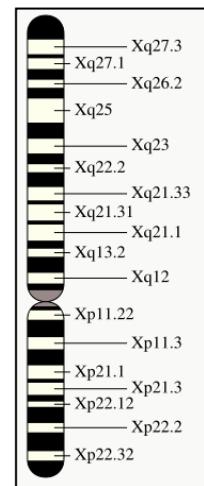
c) Maladies dont le gène est porté par le X :

Ce chromosome est un gros porteur de gènes, le second après le chromosome 1. Ici, le gène est situé sur un locus du gonosome X. La double présence du X chez la femme n'aboutit pas à une « surproduction » des protéines codées par ce chromosome. Il s'opère en réalité une inactivation de l'un des deux chromosomes qui prend une forme condensée et visible, le *corpuscule de Barr*. Ce processus d'inactivation est aléatoire mais définitif. La moitié des cellules de la femme est sous la dépendance du chromosome X paternel et l'autre moitié sous la dépendance du X maternel. Les tissus somatiques féminins sont ainsi des mosaïques. Ce processus d'inactivation est aussi appelé *lyonisation*. Une distinction (bis) s'impose donc pour cette catégorie selon que le gène muté est dominant ou récessif.

- *Les maladies à transmission dominante liées à l'X :*

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. La présence d'un seul gène anormal est suffisante pour que la maladie s'exprime chez un garçon. Le gène muté est transmis soit par le père soit par la mère, l'un et/ou l'autre doivent être obligatoirement malades. Le père ne transmet pas sa maladie à son garçon (sauf si sa femme est porteuse du gène et donc malade). La mère transmet sa maladie à ses filles.

Le syndrome de l'X fragile est transmis sur ce mode. Elle représente la deuxième affection génétique par sa fréquence après la trisomie 21. Elle concerne la mutation du gène FMR 1 (*Fragility Mental Retardation 1*) sur le locus q27.3 du chromosome X. Elle est la cause de nombreux retards mentaux. Ce syndrome ne se détecte pas à l'échographie et aucun marqueur n'a prouvé sa sensibilité dans le diagnostic prénatal. C'est le retard de développement neurologique et psychomoteur (position assise, marche, paroles) qui attire l'attention. D'autres signes peuvent y faire penser : une hyperactivité ou un autisme et certains traits morphologiques



- *Les maladies à transmission récessive liées à l'X :*

La présence d'un seul gène anormal est suffisante pour que la maladie s'exprime chez un garçon. Par contre, la présence des deux gènes est nécessaire pour que la maladie s'exprime chez une fille. Ce type d'affections atteint presque exclusivement les hommes. Ainsi, si le gène est transmis par le père, celui-ci est obligatoirement malade. Si le gène est transmis par la mère, celle-ci est soit le plus souvent hétérozygote c'est-à-dire qu'elle possède un gène sain et un gène malade (elle est porteuse ou conductrice), soit elle est malade et elle est donc homozygote. Enfin, le père ne transmet pas sa maladie à son

garçon ; sauf si sa femme est porteuse du gène muté. Par contre, il le transmet à sa fille qui sera conductrice ou malade si sa femme est porteuse du gène muté.

La myopathie de Duchenne est transmise de cette manière. Elle correspond au déficit de synthèse de la *dystrophine* qui permet aux muscles de résister à l'effort. En son absence, les fibres musculaires dégénèrent. Cette maladie peut toucher tous les muscles dont le muscle cardiaque. L'hémophilie, dont il existe deux formes, est ainsi transmise.

d) Maladies liées à l'ADN mitochondrial :

Ce type de transmission s'applique à des gènes de l'ADN mitochondrial. Vu que seuls les ovocytes apportent les mitochondries de l'embryon en gestation, seules les femmes sont à même de transmettre les particularités des mitochondries à leurs enfants. Ces maladies sont dites à transmission maternelle. Les signes de ces nombreux syndromes pathologiques sont d'ordre neuromusculaire où la myopathie est fréquente. Une hypothèse liée à l'ADN mitochondrial concerne la maladie de Parkinson et d'Alzheimer.

e) Maladies liées à une disomie uniparentale :

La disomie uniparentale est la présence chez une personne de deux chromosomes d'une même paire provenant d'un seul de ses parents. Cette personne a donc bien 46 chromosomes mais 24 chromosomes proviennent de l'un des parents et 22 chromosomes proviennent de l'autre parent. La disomie est donc un mode de transmission inhabituel des maladies génétiques.

▪ Les maladies plurifactorielles :

Dans cette dernière catégorie, un ou plusieurs gènes sont en cause conjointement à l'influence de facteurs environnementaux. C'est ici que l'adjectif « familial » colle le mieux. La taille est directement conditionnée par de multiples facteurs : héréditaires, alimentaires, physiques, etc.. Cette conjonction de facteurs empêche l'utilisation des lois de Mendel ; la part d'aléatoire y est importante. On retrouve donc dans cette catégorie de multiples affections (allant de banal à grave) dont la relation génétique n'est pas unique. Dans la plupart des cas, elle fonctionne comme une prédisposition. L'hypertension artérielle, l'obésité, l'asthme, le diabète sucré, la sténose du pylore, la SLA<sup>14</sup> sont quelques exemples MAIS non exclusifs. Autrement dit, ces affections peuvent se présenter en dehors d'un terrain héréditaire. Les cancers peuvent être ajoutés à cette liste très hétérogène.

---

<sup>14</sup> Sclérose Latérale Amyotrophique : voir chapitre suivant.

## APPROCHES THERAPEUTIQUES

Les maladies génétiques sont nombreuses, très nombreuses. Les traitements à mettre en œuvre sont donc extrêmement variés, eux aussi. Diverses options sont envisagées :

- une prophylaxie diététique,
- une thérapeutique d'appoint de la protéine,
- un traitement palliatif,
- la thérapie génique.

Nous ajouterons ensuite des notions importantes de la génétique : le conseil présymptomatique, le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

### ▪ Une prophylaxie diététique :

En génétique, la synthèse d'une protéine est toujours en cause. Dans certaines affections, ce déficit peut être corrigé par une diététique adaptée afin d'éviter les conséquences des troubles métaboliques. L'exemple de la phénylcétonurie est instructif. La phénylcétonurie est une maladie génétique grave en relation avec un trouble du métabolisme de la phénylalanine (un acide aminé d'origine alimentaire). Elle affecte un nouveau-né sur 16.000 et est aisément détectable dans les jours qui suivent la naissance grâce au test de Guthrie.

Ce test sanguin est habituellement réalisé sur les bébés 72 heures après la naissance, en piquant le talon. Il permet de détecter 5 maladies génétiques : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose<sup>15</sup> et la mucoviscidose qui ne sont pas visibles à la naissance.

La phénylcétonurie est responsable d'une arriération mentale suite à l'encéphalopathie progressive qui s'installe en l'absence de traitement approprié. Si elle est diagnostiquée suffisamment tôt, l'enfant atteint peut vivre avec un développement cérébral normal, en suivant un régime pauvre en phénylalanine. Il s'agit d'un régime dans lequel on supprime toute viande, poisson, œufs, c'est-à-dire tout aliment pouvant contenir la protéine fabricant la phénylalanine. Cependant, il faut ajouter à ce traitement des comprimés d'acides aminés contenus dans ce type de nourriture, pour éviter un manque de ces acides aminés essentiels.

### ▪ Une thérapeutique d'appoint :

L'hémophilie (ou le diabète) se traite en palliant l'insuffisante synthèse de la protéine responsable par un appoint fait de l'extérieur. Dans l'hémophilie, il faut connaître le facteur de coagulation responsable de l'hémophilie (et son degré de gravité) et l'administrer au patient évitant ainsi les accidents hémorragiques. Ces facteurs de coagulation peuvent être synthétisés sans devoir

---

<sup>15</sup> Cette maladie provoque entre une grave anémie. Elle touche surtout les populations africaines.

recourir à des produits d'origine humaine. L'affaire du sang contaminé a permis le développement du génie génétique.

- Un traitement palliatif :

Certaines maladies génétiques affectent la synthèse de protéines plus complexes. Les thalassémies conduisent à des anémies sévères par défaut d'hémoglobine. Les transfusions viennent pallier cette insuffisance érythrocytaire.

- La thérapie génique :

Technologie de pointe, la thérapie génique est trop récente et encore balbutiante. Ce traitement lourd, y compris du point de vue éthique, consiste à agir sur le gène dont la mutation est responsable de la maladie. Une fois le gène identifié, il convient de le faire muter une seconde fois afin qu'il fonctionne normalement. Cette mutation est réalisée par l'introduction de vecteurs dont les plus efficaces sont des virus (modifiés).

- Le diagnostic présymptomatique :

Elles concernent donc des maladies non congénitales. Les objectifs de ce diagnostic sont la prévention surtout si un traitement est envisageable, le soutien psychologique et le conseil génétique pour la descendance. Pour la clarté, prenons un exemple.

La polypose recto-colique familiale est une maladie autosomique dominante. Elle se caractérise par la présence d'une multitude de polypes au niveau du côlon, apparaissant entre 16 et 35 ans. Bien que bénigne en elle-même, cette pathologie prédispose hautement au cancer du côlon. Le diagnostic de cette affection débouche sur une surveillance accrue permettant un dépistage et un traitement précoces.

- Le conseil génétique :

C'est le « calcul statistique » de l'éventualité de la maladie génétique. Nous l'avons pratiqué *a minima* à la page 9 de ce chapitre, bien qu'il nous manque certaines données comme la pénétrance. Cette pénétrance correspond à la portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant. Cette mesure est obligatoire en cas de procréation assistée surtout si le recours à cette technique s'explique par l'infertilité (surtout masculine). Elle aide à certaines décisions : grossesse ou pas, IVG ou pas, ... Il faut néanmoins souligner la limite de ce conseil. Le caractère aléatoire est un facteur important de l'équation. De plus, elle ne prévoit nullement les malformations d'origine embryonnaire (et donc non héréditaire) comme le *spina bifida* ou l'anencéphalie.

▪ Le diagnostic prénatal et préimplantatoire :

Nous en avons déjà évoqué les principaux. L'échographie se décline au moins en trois moments : l'échographie de terme, pratiquée à 12 semaines<sup>16</sup> d'aménorrhée, l'échographie morphologique à 22 semaines et celle du dernier trimestre réalisée afin de suivre la croissance fœtale. Selon l'expérience de l'échographe, elle permet de détecter des anomalies congénitales dont certaines ne sont pas d'origine génétique. L'imagerie peut être complétée par une IRM<sup>17</sup>. Cet examen permet une visualisation du cerveau fœtale sans risques iatrogènes mais n'est contributif que vers la 26<sup>ème</sup> semaine (c'est tard !).

Les autres moyens de diagnostic prénatal sont plus exposés tant pour le fœtus que pour la mère. Différentes ponctions sont envisageables : la biopsie du trophoblaste (placenta) et l'amniocentèse dans le 1<sup>er</sup> trimestre, la ponction de sang fœtal au second et la biopsie fœtale pendant le dernier trimestre. La suspicion (échographique) ou un risque génétique élevé d'une maladie grave justifie le recours à ces techniques invasives.

Le conseil génétique et les moyens diagnostiques n'autorisent nullement l'établissement de règles de conduite. L'eugénisme<sup>18</sup>, le mythe de l'enfant parfait, est une menace et une tentation. Le diagnostic préimplantatoire vient encore majorer ce « désir » d'autant plus que l'encadrement légal tarde et que des dérives ont fait jour.

La génétique peut être de bons conseils lorsqu'elle discute avec les parents. Sans arbitraire, sans jugement, cette approche médicale où se mêlent intimement hautes technologies et humanité, doit inviter les parents à prendre *leur bonne décision* : recourir à l'IVG ou laisser vivre. Cette dernière option doit être soulignée surtout si aucune atteinte intellectuelle n'est à craindre. La médecine prédictive est une autre tentation où notre humanité, et son prix, sont en question !

---

<sup>16</sup> Le délai légal de l'IVG est de 12 semaines d'aménorrhée, en Belgique tandis qu'en France, ce délai est de 12 semaines de grossesse soit 14 semaines d'aménorrhée. Ce délai ne concerne pas l'avortement thérapeutique.

<sup>17</sup> Imagerie par Résonance Magnétique.

<sup>18</sup> Faut-il rappeler que le nazisme prônait et a mis en place une politique eugénique ?