

The background features a complex network of interconnected circles and lines, resembling a molecular or genetic structure. The circles vary in size and are colored in shades of blue and grey, set against a white background. The structure is more dense and detailed on the right side of the page, fading towards the left.

Maladie héréditaire et test génétique

Nous verrons dans cette partie différents genres d'anomalies génétiques, nous servant, pour chaque genre, d'un exemple particulier. Quelques genres comportent un gène et un allèle mutant récessif (anémie falciforme) ou dominant (maladie de Huntington), tandis que d'autres comportent un gène, mais beaucoup d'allèles mutants différents (fibrose kystique); d'autres, enfin, comportent beaucoup de gènes multiples et de mutations multiples (cancer).

Maladies dues à des mutations uniques à expression récessive

Anémie falciforme

Les globules rouges sont porteurs d'oxygène

Comme nous le disions plus haut, les mutations d'ADN peuvent mener à des protéines modifiées qui fonctionnent ou ne fonctionnent pas à l'avantage de la cellule et de l'organisme. Comme les techniques moléculaires modernes rendent maintenant la détection de ces mutations relativement facile, il se détecte plus de gènes associés à des

Veillez noter : On trouvera dans le Glossaire les définitions des termes en caractères gras du texte, de même que d'autres termes.

maladies particulières. Vous vous rappelez peut-être, par exemple, que l'hémoglobine est une protéine présente dans les globules rouges qui transportent de l'oxygène de vos poumons au reste de votre corps. Lorsque les globules rouges passent par les capillaires dans les poumons,

l'oxygène passe des voies respiratoires dans les capillaires, puis dans les globules rouges. Fixé à l'hémoglobine, cet oxygène est transporté par le sang dans divers tissus. Les allèles du gène normal de l'hémoglobine sont appelés HbA, de sorte qu'un gène normal est appelé Hb AA (ou HbA/HbA).

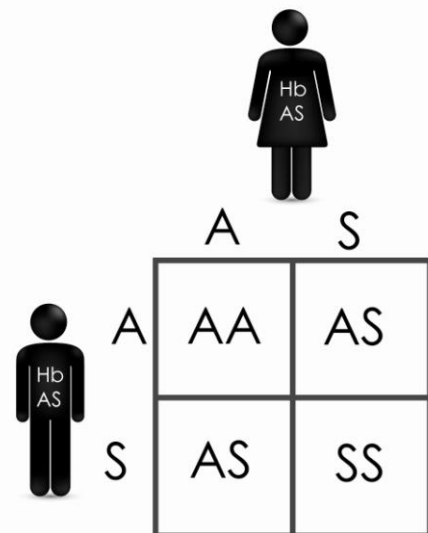
La mutation des cellules falciformes peut altérer l'aptitude à transporter l'oxygène

Un certain changement ou mutation unique fait changer l'allèle normal, en un allèle différent, appelé HbS. Cet allèle est récessif. Donc, pour les porteurs d'allèle unique, le gène est appelé HbAS. Comme on l'a vu à la première leçon (voir Génétique 101), « Implications pratiques de la variation génétique : l'histoire des groupes sanguins », cela signifie que le caractère entier de la maladie associée à la mutation n'est présent que si les allèles sont tous deux affectés, c'est-à-dire que le gène est dit homozygote à l'égard de la mutation (appelée HbSS). (Pour ceux qui ont le gène HbAS, l'espérance de vie est normale et ils ne sont pas anémiques, mais on peut occasionnellement constater quelques symptômes de la maladie si la personne est incapable d'aspirer suffisamment d'oxygène, comme c'est le cas pour certaines maladies pulmonaires.)

Les molécules d'hémoglobine produites par l'allèle HbS ont tendance à coller ensemble, produisant des structures en forme de bâtonnet qui donnent aux globules rouges une forme rigide et allongée semblable à une faucille. Ces cellules falciformes ont tendance à être emprisonnées dans les minuscules vaisseaux appelés capillaires. Il en résulte que les tissus alimentés par ces capillaires meurent de privation d'oxygène. Dans les porteurs, la présence d'un unique allèle HbA et de ses molécules d'hémoglobine normales compense l'effet de l'allèle HbS plus récessif, de sorte qu'il ne survient pas d'anémie. Les manifestations cliniques dans ceux qui sont atteints d'anémie falciforme (c'est-à-dire ceux qui ont le HbSS incluent l'abrévement de l'espérance de vie, une anémie grave, l'inhibition de la croissance et du développement et des épisodes imprévisibles de fortes douleurs aux jointures, à l'abdomen ou à la poitrine lors d'une occlusion soudaine des capillaires de ces zones.

Porteur de cellule falciforme par opposition à anémie falciforme

Les personnes homozygotes à l'égard de l'allèle HbS ont les symptômes de l'anémie falciforme tôt dans la vie, de sorte que la détection de la mutation ne sera pas nécessaire. Alors que ces homozygotes à l'égard de l'allèle HbA (HbAA) n'auront pas la maladie, des personnes hétérozygotes présenteront aussi les symptômes de la maladie, mais sont porteurs de l'allèle HbS, qu'ils pourraient transmettre à un ou plusieurs rejetons. Comme on a pu le voir dans le Carré Punnett construit de la figure X, si deux individus hétérozygotes ont un enfant, il y a un risque de 1 sur 4 (25 %) qu'il reçoive des allèles HbS des deux parents, ce qui le mènera à développer l'anémie falciforme. Si un parent est homozygote à l'égard de l'allèle normal, tandis que l'autre est hétérozygote, il y a 25 % de risque que leur enfant soit porteur de l'anémie falciforme. Comme on l'a toutefois mentionné plus haut, l'enfant n'aurait pas d'anémie falciforme.



Autre conséquence de la mutation de l'anémie falciforme

Alors que le dépistage génétique peut se révéler particulièrement utile à la détermination de la probabilité que des parents transmettent le caractère de l'anémie falciforme à leurs enfants, le dépistage génétique peut aussi aider à déterminer le moment où il faudrait faire un dépistage génétique chez une population donnée. Certaines populations ethniques et géographiques ont une très faible prévalence de la

maladie, tandis que d'autres, plus particulièrement celles de l'Afrique et des régions limitrophes de la Méditerranée, ont une prévalence beaucoup plus élevée. Chose intéressante, la malaria est également prédominante chez ces dernières populations et selon certaines observations, les porteurs hétérozygotes de l'allèle de l'anémie falciforme (HbAS) sont partiellement protégés contre la malaria. Comme l'hémoglobine anormale des cellules atteintes porteuses de l'anémie falciforme transporte moins efficacement l'oxygène, les parasites infectant les globules rouges porteurs du caractère de l'anémie falciforme semblent survivre et se reproduire moins bien dans ces états d'appauvrissement d'oxygène. Les homozygotes avec l'anémie falciforme, toutefois, ne sont pas avantagés, car la sévérité de l'anémie falciforme elle-même contrebalance toute protection contre la malaria. Il en découle que le dépistage des personnes dans cette situation peut aider à réduire la prédominance des personnes atteintes de la maladie. Dans certains pays, comme Chypre, la prédominance de cette maladie est devenue un tel fardeau pour les coûts des soins de santé, qu'on déconseille aux jeunes personnes portant ce caractère d'épouser une personne le possédant également, afin de réduire la prédominance de cette maladie.

Fibrose kystiques

Fonction normale du gène de la fibrose kystique

La fibrose kystique (FK) est aussi une maladie génétique résultant de la mutation d'un seul gène. Dans ce cas, la protéine produite par le gène transporte du sel vers les cellules et hors d'elles. Si une mutation du gène se traduit par une protéine fonctionnant anormalement mal, le transport peut être interrompu, dans lequel cas il peut s'accumuler une épaisse muqueuse à l'extérieur des cellules. Dans certains organes, cette anomalie ne produit aucun effet sur la fonction. Dans les poumons, cependant, l'épaisse muqueuse gêne la respiration et crée un environnement propice aux bactéries, entraînant la pneumonie. Dans l'appareil digestif, la muqueuse empêche la sécrétion des enzymes digestives, entraînant des problèmes digestifs.

Comparaison avec la mutation de l'anémie falciforme

Contrairement au cas de l'anémie falciforme, où la même mutation est présente chez presque toutes les personnes atteintes de la maladie, des mutations différentes du gène transporteur du sel peuvent entraîner la fibrose kystique. On n'a identifié jusqu'ici qu'un



peu plus de 1 400 mutations du gène transporteur du sel, la gravité de la maladie dépendant de la mutation en cause. Plus de 70 % des personnes chez qui on a diagnostiqué la fibrose kystique ont une mutation particulière. Vu la faible fréquence des autres mutations, on ne les dépiste pas systématiquement. Tout comme la mutation de l'anémie falciforme, toutes ces mutations du gène transporteur du sel résultent en des allèles récessifs. Pour qu'une personne développe la FK, il faut donc que les allèles du

transporteur du sel soient tous deux mutés. De même, également, que dans le cas de la mutation de l'anémie falciforme, la prédominance de la mutation varie selon les groupes et les nationalités. Aux États-Unis, par exemple, un sur 25 (4 %) des Caucasiens de descendance nord-européenne (Euro-Américains) est porteur de la mutation. En revanche, la prédominance chez les Afro-Américains n'est que de la moitié de ce nombre (1,5 %).

Incertitudes liées au dépistage de la FK

Contrairement au test de dépistage de la mutation de l'anémie falciforme, un test négatif ne signifie pas qu'un individu n'est absolument pas porteur, car c'est seulement de la mutation prédominante de la FK qu'on s'occupe automatiquement. Ceux qui ont réagi négativement au test peuvent, en fait, être hétérozygotes pour un autre allèle muté qui n'a pas fait l'objet d'un test. À la suite du test, par exemple, les taux de transport de la fibrose kystique chez les Afro-Américains tombent d'un tiers, soit de 1,5 % à 0,5 %, sans pourtant atteindre zéro. Comme dans le cas de l'anémie falciforme, ce genre de dépistage peut aider à identifier des groupes à risque plus élevé. On pourrait cependant manquer des porteurs de mutations plus rares de la FK, ce qui empêcherait de tracer un tableau entier des taux de porteurs chez des groupes ethniques différents.

Maladie causée par un gène dominant autosomique unique:
la maladie de Huntington

Maladie de Huntington

L'allèle muté qui a pour résultat la maladie de Huntington (MH) est dominant par rapport à l'allèle normal. Cela signifie qu'une personne qui n'a qu'un seul allèle muté n'est pas seulement porteuse, mais développera la maladie associée à la mutation. Contrairement aux personnes qui ont l'anémie falciforme ou la FK, cependant, celles qui ont la maladie de Huntington développent habituellement les signes et les symptômes vers l'âge de 40 ans, voire plus tard, plutôt que dans ses toutes premières années ou au début de leur enfance. Le dépistage génétique revêt donc une toute autre signification pour ceux qui ont la mutation de la MH.

Comme pour l'anémie falciforme et la FK, les individus qui paraissent en bonne santé mais qui ont réagi positivement au test pour l'allèle de la MH savent qu'ils peuvent transmettre la mutation à leurs descendants. Ils savent toutefois qu'en tant que porteurs d'un allèle dominant tel que la MH, ils finiront par développer plus tard une maladie progressive et mortelle, et que des descendants vont recevoir l'allèle et développer la maladie : une nouvelle doublement dévastatrice. Cela signifie qu'une personne porteuse d'un seul allèle (donc, de la maladie) a un risque de 50 % de transmettre cet allèle (et donc la maladie) à n'importe lequel de ses enfants, quel que soit le génotype de l'autre parent.

Pour les enfants dont un parent a la MH, la mutation de la MH, il se posera donc un dilemme difficile. Des enfants choisiront de ne pas se soumettre au dépistage et ne risqueront donc pas de vivre en sachant qu'un beau jour, la MH se développera. Un tel dépistage a des implications pour le mariage, puisque la possession de la mutation de la MH implique, pour les enfants, des risques distincts de développer la MH, tandis que ne pas avoir la mutation ne comporte aucun risque pour la descendance.

Augmentation du risque de cancer génétiquement hérité

Dépistage génétique de maladies mettant en cause des gènes uniques, par opposition aux gènes multiples

Bien que la majorité des tests de dépistage actuellement disponibles s'adressent à des maladies à gène unique telles que l'anémie falciforme, la fibrose kystique et la maladie de Huntington, la moitié des maladies associées aux changements génétiques ne résultent pas d'une mutation d'un gène unique. Des gènes multiples peuvent être en cause et/ou interagir avec l'environnement pour produire un type de maladie

particulier, tels le cancer, le diabète, la maladie du cœur, la maladie d'Alzheimer et autres. Même si les tests génétiques pour ces maladies sont beaucoup plus complexes et qu'il est possible qu'ils n'apportent pas les réponses précises obtenues des tests de dépistage pour un seul gène, ce genre de test peut s'avérer plus utile à l'avenir, à mesure qu'augmentera notre compréhension de telles interactions complexes entre gènes et environnement.

Gène BRCA1 et cancer du sein

Prenons pour exemple le cancer. Le développement du cancer est un processus complexe, mais la première étape consiste habituellement en la mutation d'un des quelques gènes importants qui contrôlent la réplication cellulaire normale. Un exemple d'un tel gène est le BRCA1. Celui-ci produit une protéine qui participe au réglage de la division des cellules, particulièrement de celles du sein, en réparant l'ADN endommagé et en aidant la division de la cellule à se produire de manière ordonnée. Le cancer se développe lorsque les cellules commencent à se diviser de façon désordonnée. Certaines mutations du gène BRCA1 résultent en une protéine non fonctionnelle qui échoue à réparer l'ADN endommagé, d'où une plus grande tendance des cellules à se reproduire ainsi qu'un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein. En d'autres mots, si une mutation du gène résulte en la perte de l'aptitude à faire cesser la réplication cellulaire, une croissance désordonnée peut entraîner le développement du cancer

Prédiction du cancer du sein par le dépistage génétique

Ces gènes peuvent créer des mutations qui augmentent sensiblement le risque de cancer du sein et de cancer des ovaires, même si un seul allèle est affecté. L'augmentation du risque associé au gène muté héréditaire peut découler de la mutation de l'autre gène BRCA1, mais il peut aussi être attribuable à l'interaction de la protéine mutée héréditaire avec d'autres protéines participant à la réplication cellulaire. Dans les deux cas, la femme qui hérite d'une mutation d'un des allèles de son gène BRCA1 en fait face, sa vie durant, à un risque très élevé de développer un cancer du sein ou des ovaires. Les évaluations du risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans vont d'environ 40 % à 70 %, ou même plus (le risque de cancer des ovaires peut monter jusqu'à 40 %). Ajoutons que ces types de cancer sont plus susceptibles de survenir plus tôt que lors qu'ils ne sont pas reliés à une mutation du gène BRCA1.

Les femmes atteintes très tôt d'un cancer du sein, ou encore celles qui ont un parent au premier degré qui développe très tôt un cancer du sein, sont donc admissibles au test de dépistage génétique. Si elles réagissent positivement au test pour une mutation BRCA1, elles pourraient songer à la thérapie préventive, afin de prévenir la récurrence du

cancer. Les filles de telles patientes aimeraient peut-être se soumettre au dépistage, afin de savoir si elles ont hérité d'une plus grande propension à développer un cancer du sein ou des ovaires.

Maladies mettant en cause des mutations de l'ADN situées hors du noyau

Comme on l'a mentionné plus tôt (dans Génétique 101, *Un à-côté...*), on trouve une petite quantité de matériel génétique additionnel contenant de l'ADN hors du noyau des cellules, mais dans l'organelle productrice d'énergie appelée mitochondrie. Ce matériel génétique n'est transmis que par la lignée génétique maternelle, car l'ovule porte dans son cytoplasme la presque totalité de l'ADN mitochondrial. On a eu recours au dépistage de ce type d'ADN pour confirmer l'identité de personnes décédées, en comparant leur ADN avec celui d'une présumée descendante. On a associé un nombre croissant de troubles de santé particuliers à des mutations de ce matériel génétique, et on pourrait procéder à un dépistage génétique pour déterminer la sensibilité des descendants des personnes affectées. Un nombre grandissant de maladies distinctes ont été associées à des mutations de ce matériel génétique; par ailleurs, la détection génétique visant à déterminer la sensibilité des descendants des individus affectés reste dans le domaine du possible. (Voir <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>)

Tester des embryons humains pour dépister des mutations génétiques

Il arrive qu'un couple demande de faire des tests génétiques d'embryons produits à leur intention par **fécondation in vitro**. On appelle **diagnostic génétique préimplantatoire** ce procédé consistant à retirer l'une des cellules du zygote au stade des huit cellules. On examine ensuite la cellule pour y dépister des anomalies génétiques. On permet au zygote avec sept cellules restant de continuer de se séparer et de devenir à maturité ce qui semble un bébé normal à sa naissance. Bien que de tels zygotes semblent se développer désormais normalement, ce domaine n'a pas été bien étudié. Cette procédure a également soulevé des questions éthiques, la cellule prélevée pour testage étant peut-être encore totipitente, donc capable de former un bébé identique à celui produit par le zygote à sept cellules restant (voir également la partie Développement embryonnaire et ingénierie génétique, conception et développement de l'embryon).