

# QU'EST-CE QU'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE ?

## LA GÉNÉTIQUE : Introduction

Les maladies génétiques sont rares mais elles sont impressionnantes.

Un changement mystérieux dans le programme qui dort dans chacune de nos cellules peut être à l'origine d'une terrible maladie provoquant retards mentaux et mort précoce.

Une autre particularité de la génétique est d'être une science encore toute jeune, puisqu'elle a un siècle d'existence, et qu'elle est entrée dans sa phase de maturité il y a seulement quelques dizaines d'années, avec des découvertes comme celle de la structure de l'ADN qui a valu le prix Nobel à Crick et Watson en 1962.

Depuis cette date, qui suivait de peu la découverte de l'anomalie chromosomique à l'origine du mongolisme - qui désormais s'appelle la trisomie 21 -, la science de la génétique a fait des progrès extraordinaires, à tel point que l'on peut parler aujourd'hui de traitement génétique, ce qui il y a encore dix ans, relevait de la science-fiction.

Aujourd'hui la génétique a agrandi sensiblement son territoire, puisqu'il recouvre pratiquement toute la médecine : en effet, il n'existe plus guère de maladie qui ne soit pas sous la dépendance plus ou moins étroite d'un gène ou d'un groupe de gènes. Si vous êtes obèse, hypertendu, si vous avez des rhumatismes, une maladie rénale, si vous avez des infections à répétition et si on vous a opéré d'un cancer, il y a gros à parier que vous souffrez d'une maladie génétique peut-être encore inconnue. Cette progression de la génétique conduit dès maintenant à la mise au point de traitements : les laboratoires sont déjà capables de manipuler des molécules d'ADN, « greffées » dans des bactéries ou dans des animaux, afin de produire en quantité industrielle de nouvelles molécules qui seront utilisées comme médicaments.

L'étape suivante consistera à soigner directement des embryons et des fœtus malades en leur greffant des gènes correcteurs. C'est l'un des buts poursuivis par le déchiffrement actuel de la carte génétique de l'homme et qui devrait être terminé bientôt.

## LES MYSTÈRES DU GÈNE

### L'HÉRÉDITÉ

Pourquoi naît-on fille ou garçon ? Pourquoi a-t-on les yeux bleus de sa mère ou les cheveux frisés de son père ? Toutes nos particularités, nos maladies, et jusqu'à nos traits de caractère sont transmis par des mécanismes bien connus aujourd'hui et qui sont l'objet de la science de la génétique.

L'hérédité est la transmission des caractères héréditaires. Ces caractères sont représentés d'abord par la ressemblance plus ou moins importante des enfants à leurs parents : il peut s'agir de caractères bien définis (couleur des yeux, forme du nez) ou bien de caractères mal définis (façon de marcher, de sourire).

Un couple de parents peut donner des enfants très différents les uns des autres. Les caractères héréditaires sont par exemple la couleur des cheveux, la couleur des yeux, la forme du nez, la forme des oreilles, les lèvres minces ou épaisses, la présence de taches de rousseur, la taille.

Au départ, tout individu naît de la rencontre de 2 cellules : le spermatozoïde (gamète du père) et de l'ovule (gamète de la mère).

Cette rencontre (la fécondation) entraîne la formation d'une cellule unique qui va se multiplier pour donner 2 cellules puis 4 cellules et ainsi de suite (Fécondation).

La croissance fœtale résulte surtout de la multiplication des cellules, de l'accroissement de la taille des cellules et de la formation de substance extracellulaire.

Ces cellules contiennent des informations dans leur noyau, appelées programme génétique. Celui-ci est « porté » par une longue molécule d'ADN, ou Acide Désoxyribonucléique.

## LES CHROMOSOMES

Les chromosomes sont localisés dans le noyau des cellules.

Leur visualisation n'est possible qu'à l'aide d'une technique spéciale : on tue et on éclate les cellules au moment de leur division. Après coloration, les chromosomes sont photographiés puis découpés et rangés par paires selon une classification internationale établie.

Cet examen s'appelle le caryotype.

- **Le caryotype** normal est de 46 chromosomes répartis comme suit :

- 22 paires de chromosomes identiques pour les hommes et les femmes, appelées « autosomes »,

- 1 paire diffère selon le sexe, appelée chromosomes sexuels ou « gonosomes » : XX chez la femme, XY chez l'homme.

Le nombre et l'aspect des chromosomes sont identiques chez tous les individus normaux et dans toutes les cellules de l'organisme humain (excepté les cellules sexuelles).

L'examen du caryotype a été inventé au cours des années 50 et il a aussitôt permis de faire de rapides progrès dans la

connaissance des maladies chromosomiques comme la trisomie.

Le caryotype permet en effet de reconnaître les anomalies visibles des chromosomes.

- **Les anomalies chromosomiques** peuvent porter soit sur les chromosomes autosomes (exemple : trisomie 21 ou mongolisme), soit sur les chromosomes sexuels (exemple : syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter).

Il existe des maladies chromosomiques provoquées par l'absence d'un fragment de chromosome (ceci s'appelle une délétion).

Pour la plupart d'entre elles, les anomalies chromosomiques ne sont pas viables, et on les connaît surtout par des analyses faites sur des fœtus morts à la naissance ou sur des avortements spontanés.

- Le dépistage des anomalies chromosomiques ou diagnostic prénatal, se fait par ponction du liquide amniotique précoce. Ce geste est appelé amniocentèse : c'est une petite intervention sans danger, mais qui doit être faite par un spécialiste expérimenté.

Elle consiste à enfoncer une longue aiguille dans l'utérus, à travers la peau, sous le contrôle de l'échographie.

L'opérateur aspire quelques centilitres de liquide amniotique ou prélève un fragment de tissu fœtal, appelé le trophoblaste.

Mais le caryotype, s'il a permis de faire des progrès importants dans la compréhension et le diagnostic des maladies chromosomiques est encore un outil très grossier en regard de la taille des anomalies du matériel génétique.

En effet, le caryotype ne peut détecter que des anomalies énormes, de la taille d'un chromosome ou d'un gros fragment de chromosome.

Or la plupart des maladies, comme nous allons le voir un peu plus loin, sont gouvernées par un fragment minuscule de chromosome appelé un gène (la génétique est la science des gènes).

À titre d'exemple, le chromosome 21 est l'objet d'une maladie bien connue, la trisomie 21, où il y a un chromosome 21 supplémentaire ; or ce fameux chromosome, qui est pourtant l'un des plus petits, comporte au moins 1 500 gènes porteurs d'une information importante (sans compter les milliers de gènes qui sur chaque chromosome sont porteurs d'une information dont on ignore la finalité).

## LE GÈNE

On appelle gène la portion d'un chromosome qui commande l'expression d'un caractère héréditaire précis.

Par exemple, c'est un tout petit fragment de chromosome, un gène précis, qui va déterminer la couleur des cheveux.

De nombreux caractères héréditaires sont commandés par plusieurs gènes situés sur des chromosomes différents.

On a dénombré environ 100 000 gènes différents.

Actuellement, les chercheurs sont en train de localiser les gènes sur les chromosomes.

- **Le mode d'action des gènes** est connu : chacun d'eux commande la fabrication d'une molécule chimique précise (une protéine).

Par exemple, le gène A qui transmet l'appartenance au groupe sanguin A dans le système ABO (Immunologie), commande la synthèse de l'antigène A.

Un chromosome est constitué d'une molécule filiforme très longue d'ADN.

C'est une molécule codée : on peut la représenter par un mot formé de plusieurs milliers de lettres écrit avec un alphabet réduit à 4 lettres.

Ces 4 lettres symbolisent les 4 constituants chimiques principaux de la molécule d'ADN.

C'est l'ordre dans lequel sont situés ces 4 constituants qui donne l'information codée.

Un gène est une portion de cette molécule d'ADN, une séquence d'environ 1 000 lettres qui porte l'information indispensable à la synthèse d'une protéine.

La substitution d'une lettre de l'information contenue dans un gène modifie le plan de fabrication et peut être responsable d'une maladie génétique.

Décoder un gène consiste à préciser l'ordre des constituants chimiques.

On utilise pour le faire une machine sophistiquée, en fait un ordinateur spécialisé, appelé un « robot séquenceur » parce qu'il détermine automatiquement certaines suites de « mots » génétiques.

- **La transmission de l'information génétique** se fait d'abord d'une cellule à l'autre : les 46 chromosomes présents dans le noyau de la cellule initiale se retrouvent dans toutes les cellules du corps (sauf les cellules sexuelles) après une succession de divisions appelée mitose (Cellule).

À chaque mitose, les 2 cellules filles reçoivent les 46 chromosomes de la cellule mère (avec la même information génétique). Il s'agit d'une reproduction conforme de la cellule.

À la fin d'une mitose, il n'existe qu'une chromatine dans chaque chromosome (une seule molécule d'ADN).

Au cours de l'interphase, il y a répllication de l'ADN, c'est-à-dire synthèse d'une autre molécule d'ADN identique à la molécule mère.

Puis la transmission se fait d'une génération à l'autre par l'intermédiaire des *gamètes*.

Ces derniers ne contiennent qu'un chromosome de chaque paire (soit n).

La fécondation rétablit 2 n de chromosome mais les deux chromosomes d'une paire n'ont pas la même origine (un chromosome du père, un chromosome de la mère).

Ces chromosomes ne sont pas identiques du point de vue génétique (Méiose).

Ce système permet d'aboutir à un brassage de l'information génétique, au fil des générations.

La transmission des chromosomes d'une génération à l'autre fait intervenir trois fois le hasard :

- lors de la formation des *spermatozoïdes* (8 millions de compositions différentes),
- lors de la formation des *ovules* (8 millions de compositions différentes),
- lors de la *fécondation* (chaque ovule a autant de chances d'être fécondé par un spermatozoïde ou un autre).

Chaque être humain est unique.

À l'exception des vrais jumeaux (qui réalisent 2 copies conformes du même programme génétique), deux individus ne peuvent être génétiquement semblables.

## LA MOLÉCULE D'ADN

Chaque cellule humaine renferme dans son noyau une molécule d'ADN qui constitue le patrimoine génétique de l'humanité. Chacune de ces molécules d'ADN, si on la déroulait, mesurerait environ 1,50 mètre.

Elle est constituée de six milliards de bases, appariées deux à deux, chacune de ces bases étant l'une des quatre lettres de l'«alphabet» génétique (Adénine, Thymine, Cytosine, Guanine).

Le rôle de ces quelques milliards d'informations génétiques est pour une large part inconnu.

On sait seulement qu'une petite partie d'entre elles constituent le « génome » humain, c'est-à-dire l'ensemble des informations nécessaires pour produire ou reproduire un être humain.

L'un des défis majeurs de la médecine contemporaine pour cette fin de siècle est le décodage complet de cette molécule d'ADN, afin de dresser la carte complète des gènes humains, chromosome par chromosome.

Des dizaines de laboratoires à travers le monde se sont attelés à cette tâche, qui, pour l'essentiel, devrait être achevée à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle.

Le but final de cette recherche est loin d'être seulement scientifique.

C'est en effet grâce à la connaissance parfaite du génome humain que l'on sera capable un jour de soigner les maladies génétiques.

Celles-ci sont représentées par un groupe d'affections dont on sait déjà, sans l'ombre d'un doute, qu'elles sont génétiques : c'est le cas par exemple des *hémophilies*, de certaines *anémies* héréditaires, des *myopathies*, de la *mucoviscidose*, du *diabète*, etc.

Mais il y a plus : on sait aujourd'hui que de nombreuses maladies sont influencées ou déclenchées par des facteurs génétiques.

Les facteurs familiaux jouent un rôle de plus en plus important dans les maladies vasculaires, dans certains cancers, et la connaissance de la génétique devrait permettre de comprendre et peut-être de modifier l'évolution de ces maladies qui sont les premières causes de mortalité.

Enfin, l'étude de la génétique doit un jour nous permettre de comprendre l'un des grands mystères de la vie, c'est-à-dire le vieillissement.

Si la durée de la vie est sous la dépendance d'une programmation génétique, on pourrait envisager une action directe sur la durée de l'existence.

Bref, le secret de l'éternelle jeunesse passerait par la transcription et l'observation de ce qui se passe dans cette molécule enfouie au cœur de chacune de nos cellules.

Nous sommes encore très loin de ce programme idéal de recherches.

La génétique est une science neuve, et nous allons retracer dans les pages qui suivent quelques-uns des stades récents de son développement.

Sachez cependant qu'il s'agit d'une science en pleine évolution, qui connaît chaque mois des progrès importants, même s'ils ne débouchent pas toujours sur des découvertes thérapeutiques utilisables immédiatement.

Mais ces travaux complexes, difficiles à comprendre pour le profane, sont le point de passage obligatoire pour arriver à mettre au point dans le futur de véritables thérapeutiques génétiques.

## UN PEU D'HISTOIRE

La science de la génétique a connu son véritable essor il y a seulement trente ans, avec la découverte de la structure de la molécule d'ADN, ce qui valut immédiatement le prix Nobel à ses deux découvreurs, Thomas Watson et Francis Crick (1962).

En effet, cette découverte ouvrait des horizons fantastiques, et les recherches sur les mécanismes de l'hérédité se sont trouvées sous les feux des projecteurs.

Auparavant, l'hérédité avait déjà connu des débats homériques, qui avaient longuement opposés les biologistes ainsi que

les Églises.

Il n'était pas toujours facile de remettre en cause les enseignements de la Bible dont la conception de l'hérédité bien connue : Dieu a créé l'homme et toute sa descendance avec Adam et Ève.

Très vite, deux difficultés sont apparues : comment se transmettent les caractères ?

Sont-ils innés ou acquis ?

Pour certains, les races s'améliorent à chaque génération et ce qui est appris peut être transmis génétiquement à la génération suivante :

Par exemple, expliquait-on, les girafes ont un long cou parce que les feuilles des arbres étaient trop hautes.

Elles ont donc transmis ce caractère à leurs descendants.

## **L'INFLUENCE DE CHARLES DARWIN**

En fait, on comprendra vite, avec Charles Darwin à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, que la transmission des caractères ne répond à aucun plan préétabli : elle doit tout au hasard.

Certes les individus se modifient au cours de l'histoire, mais pas de la façon que l'on croit : ce sont les plus forts qui gagnent, ou ceux qui sont le plus aptes à survivre dans un environnement donné.

Par exemple, si un changement climatique a modifié l'alimentation d'un insecte, seuls ceux qui sont adaptés à la nouvelle alimentation pourront survivre.

Il n'y a pas transmission d'un caractère nouveau, il y a seulement eu disparition de tous les géniteurs incapables de résister aux nouvelles données de l'environnement.

Les autres, qui étaient en petit nombre, mais qui possédaient le nouveau caractère (c'est-à-dire, en l'occurrence la capacité enzymatique ou digestive de s'adapter à la nouvelle alimentation ou au nouveau climat), ont pu seuls s'adapter et se reproduire.

Charles Darwin a été l'un des premiers à montrer que cette évolution n'est pas continue, qu'elle procède par mutations.

Statistiquement, certains individus se trouvent posséder des capacités nouvelles : si ces capacités leur permettent de mieux s'adapter à l'environnement, ils seront bientôt les plus forts, et donc les seuls à se reproduire.

Il n'y a donc dans l'hérédité aucun plan divin, mais une succession de hasards et des lois statistiques, dont l'origine est elle-même hasardeuse : un changement de climat, une grande sécheresse, une catastrophe naturelle ont entraîné inéluctablement des changements dans les espèces en provoquant insensiblement l'apparition de nouveaux caractères.

Ainsi les dinosaures ont disparu de la surface de la terre parce qu'ils étaient incapables de survivre dans l'environnement qui était devenu le leur à la suite de catastrophes naturelles de très grande ampleur.

De même, il y a ainsi une filiation directe entre le singe et l'homme, le premier ayant donné naissance à l'autre à la suite d'une longue série de mutations.

C'est ce dernier point qui, pendant longtemps, a été jugé inacceptable par certaines églises : si l'homme descend du singe, la théorie darwinienne remet en cause la filiation divine de l'homme.

## **LES APPORTS DE GREGOR MENDEL**

Il manquait la connaissance du mécanisme intime des lois de l'hérédité.

Ce sera l'œuvre d'un moine bénédictin de Moravie, Gregor Mendel, qui, dans le calme de son monastère, a consacré sa vie à une étude apparemment futile : la transmission des caractères héréditaires des petits pois.

Et pourtant ce sera lui qui expliquera scientifiquement pour la première fois comment la transmission se réalise et pourquoi certains caractères réapparaissent après avoir sauté des générations.

Par exemple, lorsque l'on croise deux variétés de petits pois qui diffèrent par un seul caractère (la couleur des fleurs, blanche ou rouge), la génération suivante a uniquement des fleurs rouges.

Mais on voit réapparaître les fleurs blanches à la seconde génération, de façon apparemment inexplicable.

Le grand mérite de Mendel a été non seulement de remarquer le phénomène, mais de compter le nombre de plants qui avaient des fleurs blanches, c'est-à-dire de faire une étude statistique.

C'est ainsi qu'il a fait une découverte déterminante.

Certes le phénomène des fleurs blanches est apparemment inexplicable, mais il se reproduit toujours dans les mêmes proportions : à la seconde génération, il y a trois quarts de fleurs rouges et toujours un quart de fleurs blanches.

Ce phénomène, explique-t-il, est dû au fait que le rouge est dominant : si on croise deux races pures, le rouge et le blanc pour simplifier, la seconde génération sera rouge.

Mais les descendants (les hybrides) possèdent les deux caractères, dont l'un est dominant (le rouge) et l'autre récessif (le blanc).

Par autofécondation, un certain nombre de caractères récessifs vont se trouver ensemble (statistiquement un quart) et donner des individus à fleurs blanches.

De cette façon, à partir de cet exemple très simplifié, on peut expliquer un très grand nombre de transmissions héréditaires,

depuis la couleur des yeux jusqu'à la couleur de la peau, en passant par la taille et la transmission d'un certain nombre de maladies.

Les lois de la génétique se compliqueront encore davantage, lorsqu'on découvrira, surtout grâce à l'américain Thomas Morgan et à ses travaux sur la drosophile (la mouche du vinaigre) du début du siècle, que certains caractères sont liés au sexe.

Entre temps, les chercheurs avaient mis en évidence un certain nombre de principes essentiels : on sait depuis 1870 que l'œuf fécondé (le zygote) est le résultat de la rencontre de deux cellules germinales, un ovule et un spermatozoïde.

Dans les années 1880, on identifie de curieux filaments dans le noyau des cellules, qui ont la propriété de s'épaissir lors de la division cellulaire, et que l'on appellera chromosomes.

On remarquera bientôt que les chromosomes sont organisés par paires et que l'on peut définir, au moins théoriquement, des marqueurs de caractères, sur les chromosomes, que l'on appellera des gènes (1911).

Ce gène peut se présenter sous deux versions (des allèles) sur chacun des deux chromosomes.

Lorsque les deux allèles sont identiques, on dit que l'individu est homozygote (souches pures, vrais jumeaux), et lorsque les deux allèles sont différentes, on dit que l'individu est hétérozygote (par exemple les hybrides).

Le génotype est la réunion des deux allèles d'un même gène et le phénotype est ainsi le caractère visible que le génotype détermine.

Dans l'exemple précédent, le phénotype est fleurs rouges et le génotype est par exemple un allèle rouge (dominant) et, sur l'autre chromosome, un allèle blanc (récessif).

## GÉNOTYPE ET PHÉNOTYPE

La génétique est l'étude des lois qui régissent la transmission des caractères des parents à leurs enfants.

Lorsque l'on s'intéresse à ce qui caractérise de manière apparente une personne (physiquement, biologiquement ou psychologiquement), on parle de « phénotype », mais si l'on étudie les gènes qui régissent ces caractères, on parle alors de « génotype ».

Le génotype est donc l'ensemble des gènes contenus dans les chromosomes.

En d'autres termes, le phénotype est l'ensemble des effets visibles et que l'on peut mesurer de l'expression d'un gène.

L'observation d'un phénotype est donc en principe le reflet de la constitution génétique, ou génotype.

Pendant longtemps, on a cru qu'il y avait une relation simple entre le génotype d'un côté et le phénotype de l'autre : nous avons en effet un stock de particularités (le gène yeux bleus par exemple) et de l'autre des observations mesurables (des individus ont les yeux bleus).

En fait, la relation est beaucoup plus complexe : une toute petite variation sur la programmation génétique de la composition d'une protéine peut avoir des conséquences effroyables (maladie génétique comme une arriération mentale), alors que la modification d'un caractère comme la taille exige l'intervention d'un ensemble complexe de gènes.

Dans un chromosome, on peut ainsi définir une succession d'emplacements occupés par des gènes qui « codent » pour l'apparition d'un caractère particulier.

Mais nous avons vu que les chromosomes marchaient toujours par deux.

Ceci veut dire que la détermination définitive de ce caractère dépendra de l'information contenue dans les deux chromosomes.

Par exemple, si l'on s'intéresse à la couleur des yeux, un des deux chromosomes pourra dire « bleu » alors que l'autre dira « brun ».

La résultante dépend donc de la force relative de chacune des deux couleurs.

Dans l'exemple choisi, le brun est plus fort que le bleu, on dit qu'il est « dominant », alors que le bleu est dit « récessif ».

Ainsi :

- si un des deux gènes dit bleu et l'autre brun, la couleur des yeux sera le brun,

- si les deux gènes disent brun, la couleur des yeux sera le brun, - et ce n'est que si les deux gènes disent bleu que la couleur des yeux sera le bleu.

En prenant le raisonnement à rebours, on peut donc affirmer qu'une personne qui a les yeux bleus a ses deux gènes qui disent bleu.

Si la personne a les yeux bruns le cas est plus complexe (soit ses deux gènes disent bruns, soit l'un dit brun et l'autre bleu), mais on pourrait le savoir en étudiant la couleur des yeux de ses parents : si par exemple son père a les yeux bruns et sa mère les yeux bleus, il y a plus de probabilités que le fils ait les yeux bruns.

Cet exemple permet de mieux comprendre les différents modes de transmission génétique des maladies héréditaires, parmi lesquelles on distingue les maladies autosomiques récessives des maladies autosomiques dominantes.

## LES MALADIES GÉNÉTIQUES

Si la plupart des caractères physiques normaux se transmettent en fait de manière bien plus compliquée que celle que l'on

vient d'étudier (de nombreux gènes sont impliqués en même temps), en revanche, de nombreuses maladies ne sont effectivement dépendantes que d'une seule anomalie génétique.

Nous avons parlé au début de ce chapitre des anomalies chromosomiques, et il nous faut évoquer maintenant la plus grande partie des maladies génétiques, celles qui sont dues à des anomalies des gènes, ou maladies géniques.

Les cas diffèrent toutefois en fonction de la nature « dominante » ou « récessive » du gène malade.

Il faudra aussi envisager le cas particulier où ce gène est porté par les chromosomes sexuels.

### **LE GÈNE MALADE EST FORT OU DOMINANT**

Lorsqu'une personne hérite du gène anormal, elle sera malade, alors même que son autre gène (du chromosome homologue) est normal.

Si cette personne désire des enfants, il faut qu'elle sache que la moitié, en moyenne, des enfants qu'elle pourrait avoir seront malades.

Réciproquement, elle a obligatoirement un de ses parents qui est aussi malade.

Enfin, les personnes qui n'ont pas cette maladie ne peuvent la transmettre : il n'existe pas de « porteur sain ».

On connaît de nombreux exemples de maladies se transmettant de cette façon, parmi lesquelles certaines malformations squelettiques.

### **LE GÈNE MALADE EST FAIBLE OU RÉCESSIF**

Cette fois-ci, une personne ne sera malade que si ses deux gènes sont anormaux.

En effet, lorsqu'elle n'en a qu'un de touché, son autre gène, normal, prendra obligatoirement le dessus, puisque le gène anormal est faible.

Les personnes qui sont dans ce cas ignorent donc qu'elles sont « porteuses » d'un gène anormal, jusqu'au jour où elles ont un enfant malade.

Cela peut en effet arriver si les parents sont tous les deux porteurs du gène anormal : un tel couple a en effet une chance sur quatre d'avoir un enfant malade, une chance sur deux d'avoir un enfant porteur du gène anormal, mais non malade (comme ses parents) et une chance sur quatre d'avoir un enfant totalement « normal ».

Ceci dit, les chances pour que deux personnes porteuses d'un gène touché se rencontrent sont très rares dans la population. Ce risque augmente bien évidemment lors de la consanguinité.

De nombreuses maladies métaboliques et malformations squelettiques se transmettent de cette manière.

### **LE GÈNE MALADE EST SUR LE CHROMOSOME X**

En règle générale, le gène de cette maladie est faible, ou récessif.

Mais le problème diffère du précédent, du fait que l'homme n'a qu'un chromosome X.

Ainsi, si la femme qui a un gène anormal n'est pas malade, l'homme, lui, sera automatiquement malade, car il n'a pas de deuxième gène pour combattre ce gène anormal.

Une femme « porteuse » transmet donc la maladie à la moitié de ses fils, en moyenne.

De la même manière, ses filles seront aussi « porteuses » du gène anormal dans la moitié des cas, mais non malades.

Ainsi, pour que la maladie apparaisse chez les garçons, il suffit que la mère soit porteuse du gène malade, alors que chez les filles, il faut que le père soit malade et que la mère porte le gène malade, ce qui explique que les maladies suivantes touchent essentiellement les garçons : l'*hémophilie*, la *myopathie de Duchenne* et le *daltonisme*.

Il existe plusieurs milliers de maladies génétiques déjà répertoriées, dont certaines n'existent qu'à quelques exemplaires à travers le monde.

Il s'agit par exemple de malformations rares : grâce à des enquêtes génétiques, on a pu suivre à la trace des généalogies de familles qui avaient la particularité d'avoir une anomalie reconnaissable comme l'absence d'un doigt.

Dans certains cas, on a pu retrouver ainsi des descendants d'une même famille dans le monde entier, en suivant simplement à la trace ces anomalies génétiques.

Mais en dehors de ces maladies génétiques dûment répertoriées, le domaine de la génétique s'étend d'année en année, car il apparaît que de plus en plus de maladies sont sous la dépendance des gènes : parmi les découvertes les plus récentes, il faut citer l'*hypertension artérielle*, mais aussi certaines *démences séniles*, certains cancers, certaines maladies mentales comme l'*autisme* infantile et la *schizophrénie*.

### **LE PUZZLE DU GÉNOME**

Pendant longtemps, l'examen le plus sophistiqué de la génétique a été le caryotype.

Cet examen, que l'on pratique aujourd'hui couramment pour rechercher certaines maladies héréditaires, consiste à appairer les chromosomes deux par deux, à partir d'une photo, afin de rechercher les anomalies les plus grossières.

On peut également repérer d'autres anomalies chromosomiques, plus rares, qui lors de cet examen, se manifestent par des

modifications visibles des chromosomes.

Mais les limites de cet examen sont vite atteintes.

En effet, les maladies chromosomiques sont peu nombreuses et maintenant bien connues.

L'essentiel des affections génétiques est constitué par des maladies géniques, c'est-à-dire des anomalies des gènes eux-mêmes.

Et il n'existe aucun moyen de voir les gènes eux-mêmes.

## LA CARTOGRAPHIE DU GÉNOME HUMAIN

Il représente une difficulté d'une toute autre dimension que celle des chromosomes.

Dans ses grandes lignes, la technique consiste à isoler un fragment de génome, le plus petit possible, et à l'introduire dans une cellule, par exemple une bactérie, et à étudier l'effet obtenu.

En effet, comme un virus se développe en s'intégrant au patrimoine génétique d'une bactérie, il est parfaitement possible aujourd'hui de manipuler des fragments de génome humain, de les « cloner » (les reproduire en grand nombre de façon parfaitement identique), à l'intérieur d'autres cellules qui vont servir de support.

Ces techniques, répétées des millions de fois, sur des millions de fragments différents et analysés par des ordinateurs, permettront de définir progressivement la place et la structure de chaque gène.

C'est en particulier la tâche que s'est assigné le laboratoire français Généthon, qui a été créé en grande partie grâce aux dons du Téléthon, et qui a établi en 1993 une première carte physique des chromosomes et de l'emplacement des gènes, même si elle est encore incomplète.

## LES MANIPULATIONS GÉNÉTIQUES

Les manipulations génétiques, que l'on appelle aussi des biotechnologies génétiques, sont une des grandes voies d'avenir de la médecine, mais aussi d'autres domaines, comme l'agriculture.

Ce qui parfois pose certains problèmes écologiques et éthiques, dont l'étude est confiée aujourd'hui à des « conseils d'éthique », réunissant des personnalités compétentes soit au niveau local, dans chaque hôpital, soit au niveau national.

En effet, les manipulations génétiques ouvrent des horizons nouveaux et que l'on maîtrise mal, car on ne sait pas trop jusqu'où on peut aller. Prenons quelques exemples.

Il est parfaitement possible aujourd'hui de manipuler le patrimoine génétique d'une cellule : on peut le couper en morceau, introduire des gènes nouveaux, en copiant strictement la nature.

Les virus, après tout, ont compris avant nous qu'ils peuvent coloniser l'ADN des bactéries et modifier son expression.

Les applications de cette manipulation sont nombreuses : on peut ainsi demander à une cellule de produire une hormone (insuline), un médicament, etc.

Il suffit d'introduire dans son patrimoine le programme nécessaire, comme on le ferait avec un ordinateur, et la cellule devient une véritable petite usine.

L'avantage est évident : on obtient un produit naturel, mais créé artificiellement, rigoureusement identique et sans risque d'accident.

Grâce aux biotechnologies de ce type, les laboratoires pharmaceutiques produisent ainsi une insuline d'origine humaine parfaitement contrôlée, qui remplace avantageusement les insulines d'origine animale que l'on utilisait jusqu'à présent.

L'agriculture est le domaine d'application des biotechnologies par excellence : on peut modifier en permanence le patrimoine génétique des plantes, pour leur apprendre à résister aux maladies ou à certains insectes.

On peut par exemple créer des semences qui produisent le plus « naturellement » du monde un insecticide dirigé contre un prédateur habituel de cette plante.

En médecine humaine, les applications envisageables sont en premier lieu la production de médicaments nouveaux, à partir de gènes spécialisés.

Mais il est possible d'aller plus loin et d'envisager des thérapies géniques en greffant des cellules modifiées, porteuses de gènes producteurs de molécules dont le malade a besoin, parfois en intervenant très tôt dans la vie de l'embryon, au bout seulement de quelques semaines de vie intra-utérine.

Supposons en effet qu'une *amniocentèse* montre un déficit enzymatique, il serait alors possible de procéder à une greffe cellulaire, afin de remplacer le gène manquant.

Tout ceci est pour l'instant du domaine de la science-fiction, mais les moyens dont nous disposons permettent de l'envisager.

## De la Cellule aux Gènes :

**Le corps humain est composé de 70 000 milliards de cellules, qui sont le plus petit élément de l'organisme.**

**Chaque cellule a un noyau, dans lequel on trouve 46 chromosomes, résultats d'un mélange complexe entre les chromosomes du père et ceux de la mère. Les chromosomes sont formés d'ADN (Acide Désoxyribo-Nucléique). Les gènes sont des morceaux d'ADN.**

Cellules du corps humain → Noyau → Chromosome → ADN → Gènes

### **A noter :**

L'ADN est organisé en une double hélice et constitué d'éléments de base, en exemple et pour simplification, désignés par les lettres **A, C, G et T**.

L'enchaînement de ces lettres formes des « phrases », sorte de mode d'emploi pour la production des protéines.

Les protéines sont indispensables au fonctionnement des cellules et donc du corps humain.

Les Gènes sont ces modes d'emploi.

Chacun de nos **25 000 gènes** contient un message chimique qui lorsqu'il manque ou est abîmé, peut provoquer une maladie génétique.

### **Le Gène :**

Un chromosome est constitué d'une molécule filiforme très longue d'ADN.

C'est une molécule codée : on peut la représenter par un mot formé de plusieurs milliers de lettres écrit avec un alphabet réduit à 4 lettres.

Ces 4 lettres symbolisent les 4 constituants chimiques principaux de la molécule d'ADN.

C'est l'ordre dans lequel sont situés ces 4 constituants qui donne l'information codée.

Un gène est une portion de cette molécule d'ADN, une séquence d'environ 1 000 lettres qui porte l'information indispensable à la synthèse d'une protéine.

La substitution d'une lettre de l'information contenue dans un gène modifie le plan de fabrication et peut être responsable d'une maladie génétique.

Décoder un gène consiste à préciser l'ordre des constituants chimiques.

On utilise pour le faire une machine sophistiquée, en fait un ordinateur spécialisé, appelé un « robot séquenceur » parce qu'il détermine automatiquement certaines suites de « mots » génétiques.

### **LE GÉNOME HUMAIN :**

Des molécules d'ADN enfouies au cœur de nos cellules.

Cette molécule mystérieuse est un long enchaînement (3,5 milliards de molécules environ) d'acides aminés, peu variés (ils sont seulement au nombre de quatre), mais dont la succession est un véritable programme ou « logiciel ».

Une succession de quelques dizaines, quelques centaines, ou quelques milliers d'acides aminés forment un *gène*, et quelques dizaines de milliers de gènes sont nécessaires au programme de construction d'un être humain.

### **Les Maladies Génétiques :**

**Elles sont dues à des mutations génétiques, c'est-à-dire à une modification de l'ADN qui a été transmis des parents à l'enfant.**

**Il y a 4 sortes de mutations possibles.**

#### **Mutation par substitution :**

Une base a été remplacée par une autre.

Exemple : la séquence qui formait ACGT devient AAGT.

#### **Mutation par délétion :**

Une base s'est perdue.

Exemple : la séquence qui formait ACGT devient ACG.

#### **Mutation par addition :**

Une base s'est ajoutée.

Exemple : la séquence qui formait ACGT devient GACGT

#### **Mutation par inversion :**

Deux bases ont été inversées.

Exemple : la séquence qui formait ACGT devient AGCT.

Dans chacun de ces cas, la « phrase » n'a plus le même sens ou n'a plus de sens.

C'est ce qui déclenche la maladie.

### **Guérir ces Maladies Génétiques :**

**Les chercheurs tentent de corriger les mutations génétiques responsables de ces maladies.**



En apportant un mode d'emploi correct pour que la cellule comprenne bien ce qu'il y a à faire.

**C'est ce que l'on appelle la Thérapie Génétique.**

636 essais ont déjà été réalisés dans le monde à ce jour de cette année 2003.

**La Thérapie cellulaire :**

Elle consiste à ajouter des cellules saines dans l'organisme pour qu'elles travaillent à la place des cellules malades.

## **LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE :**

La génétique n'autorise pas seulement à diagnostiquer et prédire, elle permet également de soigner. C'est ce que l'on appelle la thérapie génétique, qui est le véritable objet du génie génétique. Elle ouvre des perspectives encore plus étonnantes.

### **Grâce au Généthon :**

**Le déchiffrement du patrimoine génétique humain est désormais trouvé :**

L'organisation de l'ADN, c'est-à-dire de nommer (dans l'ordre) les centaines de milliers de gènes qui constituent ce patrimoine.

**25 000 gènes composent le génome humain.**

La lecture du grand livre de l'ADN est désormais terminée.

Les travaux ont duré près de **10** ans.

La prochaine étape doit être la traduction thérapeutique de ces découvertes.

## **COPIER LES GÈNES**

Dans son développement le plus simple, le génie génétique consiste à copier un gène, pour l'introduire dans le patrimoine d'une cellule qui se trouve ainsi modifiée, et transformer cette dernière en petite usine à produire, par exemple, de l'*insuline* si on a introduit le gène de l'insuline, du facteur 8 pour combattre l'hémophilie, ou encore des molécules humaines, qui serviront un jour, espérons-le, à soigner les myopathies.

Les problèmes techniques sont redoutables, mais en partie résolus, notamment par l'utilisation des *virus*, en particulier des *rétrovirus*.

Les virus sont des particules qui ont la faculté de pénétrer dans les cellules et de s'intégrer dans le patrimoine génétique, dont il est impossible de les déloger.

Il suffit donc de modifier un virus, de lui donner en quelque sorte un but « pacifique », et il devient un moyen de transport idéal pour transporter une information génétique à l'intérieur d'une cellule.

## **DIFFÉRENTES MALADIES GÉNÉTIQUES :**

**Maladie de Rendu Osler.**

**La mucoviscidose.**

**L'hémophilie.**

**Le diabète.**

**Le daltonisme.**

**La cardiopathie congénitale :** (maladie cardiaque congénitale).

**La tétralogie de Fallot.**

**Maladie bleue :**

\* l'enfant présente à la naissance une cyanose et une insuffisance cardiaque, témoignant d'une malformation cardiaque.

**ET**

## **LES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES :**

**Les myopathies :**

Amyotrophie (atrophie des muscles).

**Les dystrophies musculaires :**

La dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne - La myopathie de Duchenne.

La dystrophie musculaire de Becker.

**Les myotonies :**

La maladie de Steinert.

**ET**

## **AUTRE MALADIE MUSCULAIRE :**

**La Myosite Ossifiante Progressive :**

Ou **Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) Maladie de l'homme de pierre.**

**ET**

## **LES MALADIES DES MOTONEURONES : LES NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES SENSITIVO-MOTRICES CHRONIQUES :**

La myasthénie.

Les amyotrophies spinales infantiles ou antérieures.

Le syndrome de Kennedy est une atrophie musculaire spino-bulbaire.

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot-Marie-Tooth.

**ET**

## **LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CONGÉNITALES :**

LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD.

LES THALASSÉMIES :

L'alpha thalassémie.

La bêta thalassémie.

LA DRÉPANOCYTOSE.

LE DÉFICIT EN G6PD.

**ET**

## **LES OSTÉOPATHIES GÉNÉTIQUES : LES OSTÉOPÉTROSES**

- Maladies des os de marbre ou os marmoréens, maladie d'Albers-Shöberg, ostéomarmoréose, ostéopétrose. (1/200 000)

- Maladie de Mozer, myélosclérose, ostéosclérose généralisée, ostéopétrose.

### **Autres Ostéopathies Génétiques :**

- Maladie de Voorhoeve, ostéopathie striée, forme d'ostéopœcilie, ostéopathie condensante disséminée.

- Maladie de Conradi –Hünemann, chondrodysplasie calcifiante congénitale, chondrodysplasie ponctuée, dysplasie épiphysaire ponctuée, calcinose fœtale épiphysaire chondrodystrophique, dystrophie chondrocalcinosique ectodermique.

- Maladie de Friedrich Erb Arnold, ostéophytose familiale généralisée, pachydermie plicaturée avec pachypériostose face et extrémités.

- Maladie d'Engelmann, maladie de Camurati, ostéopathie hyperostosante et sclérosante multiple infantile, dysplasie diaphysaire progressive, ostéochondrodysplasie, ostéochondrodystrophie, ostéodystrophie.

- Ostéochondrodysplasie héréditaire, ostéo-ectasie avec hyperphosphatasie, hyperphosphatasie chronique idiopathique, similaire à maladie osseuse de Paget (ostéite déformante hypertrophique).

- Maladie de Porak et Durante, ostéoporose, fragilité osseuse héréditaire congénitale, ostéopsathyrose congénitale, dystrophie osseuse congénitale.

- Maladie des hommes de verre, maladie de Lobstein, ostéogenèse imparfaite, ostéoporose constitutionnelle, ostéopsathyrose.

- Maladie de Vrölik, de Looser, de Clément, de Kleps, de Hochsinger, de Müller Kardamatis, de Von Rocklinghausen, d'Adour Dighton, de Spurway, syndrome de Van Der Hoeve, de Kleyn, d'Eddowes, variante d'ostéopsathyrose.

- Maladie d'Albright, ostéodystrophie héréditaire d'Albright, ostéodystrophie génétique, chondrodystrophie.

- Onycho-ostéodysplasie héréditaire, syndrome d'Österreicher, de Turner, de Fong, de Touraine, ostéo-onycho-dysostose, ostéo-onycho-dysplasie héréditaire, arthro-onychodysplasie, onycho-arthro-ostéodysplasie héréditaire, onycharthrose héréditaire.

- Ostéodysplastie, syndrome Melnick -Needles.

- Maladie de Pyle, de Jakson, dysplasie métaphysaire familiale, dysplasie cranio-métaphysaire, dysostose cranio-métaphysaire.

- Maladie d'Albright et Jaffe-Lichtenstein, ostéopathie fibreuse, dysplasie fibreuse.

- Ostéoporomalacie, (ostéoporose et ostéomalacie associée).

- Ostéomalacie vitamino-résistante essentielle, syndrome d'Albright-Butler-Bloomberg, rachitisme hypophosphatémique familial, rachitisme vitamino-résistant familial hypophosphatémique de Fanconi.

## **LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE**

Dans l'état actuel des connaissances, les progrès concrets que nous pouvons attendre pour les prochaines années concernent surtout le traitement de l'hémophilie, avec la mise sur le marché de facteurs anti-coagulants créés par génie génétique après la mise au point d'une insuline d'origine humaine.

De grandes perspectives sont également ouvertes pour le traitement de la mucoviscidose et on commence à imaginer des

traitements prometteurs pour les myopathies.

Ce sont des progrès concernant certes des champs limités de la médecine mais il ne faut pas oublier que la connaissance génétique aboutira probablement à une révolution de la thérapeutique non seulement dans le domaine des maladies génétiques proprement dites, mais probablement dans toutes les maladies humaines.