

Génétique : implications concrètes

K. Dahan, C. Verellen

- ✓ La mucoviscidose est une maladie génétique. Chaque fois que des parents tous deux porteurs « sains » (asymptomatiques) d'une seule anomalie du gène CFTR ont un enfant, il y a un risque élevé (1 sur 4) que celui-ci hérite des 2 gènes anormaux et soit dès lors atteint par la maladie.
- ✓ Lorsqu'il y a déjà un enfant atteint de mucoviscidose dans une famille, il est capital que les parents soient informés des possibilités de diagnostic précoce en cas de nouvelle grossesse : elles supposent des analyses préalables, la transmission d'une information précise, la réaction rapide des parents. Si les examens pratiqués vers 10 semaines de gestation révèlent que l'enfant à naître sera atteint de mucoviscidose, les parents ont la liberté de choisir d'interrompre la grossesse en cours. Ces investigations sont toutefois inutiles si le choix des parents est d'emblée de laisser se poursuivre toute éventuelle grossesse.
- ✓ Les possibilités actuelles de diagnostic préimplantatoire ouvrent de nouvelles perspectives.
- ✓ Dans la population belge, l'identification de 2 mutations du gène de la mucoviscidose chez un patient donné est rapidement possible dans environ $\frac{3}{4}$ des cas, beaucoup plus laborieuse chez les autres. Elle n'a habituellement pas ou guère de portée pronostique.

MODE DE TRANSMISSION GENETIQUE

- La mucoviscidose est une maladie génétique. En 1989, le gène de la mucoviscidose a été localisé sur le chromosome 7. Ce gène code pour une protéine de paroi cellulaire impliquée dans le transport d'ions. Cette protéine (protéine CFTR) est notamment un canal qui permet le passage de l'ion chlorure (cf ch.10).

- Cette maladie est transmise sur le mode autosomique récessif (tableau 23.1).

Pour qu'un enfant soit atteint de mucoviscidose, il faut qu'il ait, par malchance, hérité de chacun de ses parents d'un gène CFTR défectueux. En Belgique, environ une personne sur 25 est porteuse d'un tel gène anormal. Cette situation passe inaperçue parce qu'elle n'entraîne pas de symptôme (l'autre gène est normal et permet une fonction suffisante de la protéine CFTR).

- Chaque fois que deux parents « porteurs sains »

d'une mutation du gène CFTR ont un enfant, il y a un risque élevé (1 sur 4) que celui-ci soit atteint de mucoviscidose.

Ce risque est à chaque fois le même. C'est le hasard qui joue. Si un premier enfant est atteint, cela ne signifie donc pas que 3 cadets seront indemnes.

Imaginons qu'il faille à plusieurs reprises tirer une carte dans un petit tas de 4, comprenant à chaque fois les 4 as du jeu. Ce n'est pas parce qu'on a tiré l'as de carreau au premier coup qu'il n'en ira pas de même au deuxième essai. Et certains joueurs pourraient choisir plus de 4 fois une carte sans jamais hériter de cet as de carreau ...

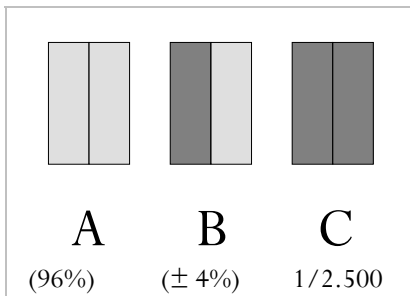
- La mucoviscidose affecte en Belgique un nouveau-né sur 2.500 à 3.000.

Cette maladie est plus fréquente dans certains pays que d'autres. Ainsi en Europe occidentale, son incidence varie de 1/1.800 en Bretagne à 1/8.000 en Suède. La mucoviscidose est plus rare dans la race noire et plus encore parmi les Asiatiques.

Tableau 23.1

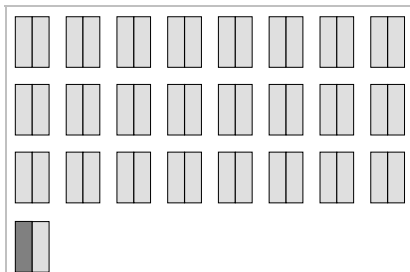
Une maladie génétique, transmise sur le mode autosomique récessif

Le matériel génétique des humains est en principe constitué de 46 chromosomes : 22 paires d'autosomes (numérotés de 1 à 22) et 2 chromosomes sexuels. Il inclut donc notamment 2 chromosomes 7. C'est sur le chromosome 7 que se trouve le gène (gène CFTR) qui est anormal dans la mucoviscidose.



En ce qui concerne ce gène CFTR, 3 cas de figure sont possibles :

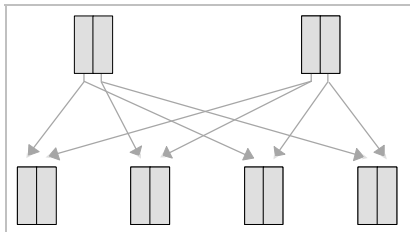
- A : le sujet possède 2 gènes normaux.
- B : il possède un gène normal et un gène anormal (siège d'une mutation de la mucoviscidose) : il est dit « porteur sain ».
- C : il possède sur chacun des 2 chromosomes 7 une mutation du gène de la mucoviscidose : il est alors atteint de la maladie.



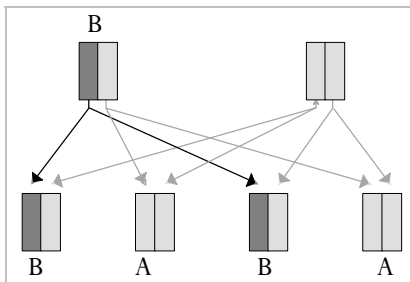
En Belgique, environ une personne sur 25 (4%) est « porteur sain » (B) d'une anomalie du gène CFTR sur un de ses 2 chromosomes 7.

Elle n'est pas atteinte de mucoviscidose, ne présente aucun symptôme de la maladie mais est susceptible de contribuer à la transmettre à ses enfants (cf infra).

Lors de la fécondation, l'enfant hérite (au hasard), pour chaque gène, d'une copie de l'un des 2 gènes maternels et d'une copie de l'un des deux gènes paternels.

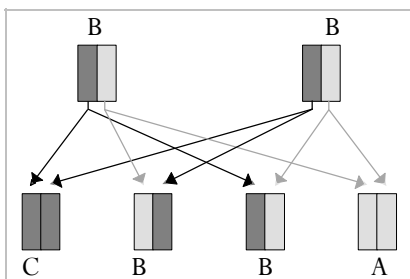


Dans notre pays, la grande majorité des couples sont composés de 2 personnes non-porteuses d'une mutation du gène de la mucoviscidose. Leurs enfants ne peuvent pas être atteints de la maladie, ni contribuer plus tard à la transmettre.



Dans presque un couple sur 25, l'un des adultes est « porteur sain » d'une seule anomalie du gène CFTR (B).

Chaque enfant de ce couple a une chance sur deux d'être « porteur sain » (B) et une chance sur deux de ne présenter aucune anomalie du gène de la mucoviscidose (A).



Environ un couple sur 625 est constitué de parents tous deux « porteurs sains » d'une anomalie d'un seul gène CFTR.

A chaque fois, le risque pour eux d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose (C) est de 1/4. Il y a une chance sur 2 que l'enfant soit « porteur sain », comme ses parents (B), et une chance sur 4 qu'il ait reçu de chaque parent le gène CFTR indemne et ne puisse donc même pas contribuer plus tard à transmettre la maladie (A).

LES MUTATIONS DU GENE CFTR

- Près d'un millier de mutations présumées du gène de la mucoviscidose ont été décrites et il en reste à découvrir.

- A l'échelle de la planète, une seule mutation est très fréquente : la mutation $\Delta F508$. Elle serait apparue il y a environ 50.000 ans et est observée avec une fréquence qui décroît globalement selon un gradient nord-sud. Elle est présente sur les $\frac{3}{4}$ des gènes CFTR des patients dans notre pays où plus d'un patient sur deux en est porteur sur chacun de ses chromosomes 7 (patients homozygotes $\Delta F508 / \Delta F508$) (cf ch.27).

- Au moment où un diagnostic de mucoviscidose est posé, il est habituel de prélever un peu de sang chez le patient (et ses parents) et de tenter de préciser son génotype, c'est-à-dire d'identifier les 2 mutations du gène CFTR dont il est nécessairement porteur. Cette démarche vise surtout (mais pas seulement) à permettre un diagnostic anténatal très sûr en cas de grossesse ultérieure (cf infra).

En routine, une vingtaine de mutations sont actuellement testées rapidement en Belgique. Ceci permet d'identifier une mutation sur 85 % des gènes CFTR des patients de notre pays. A l'issue de cette procédure, les 2 mutations auront pu être identifiées chez la plupart des patients ($\pm 73\%$ - dont $\frac{2}{3}$ de patients homozygotes $\Delta F508/\Delta F508$), une seule mutation aura été découverte chez environ le quart des patients, aucune mutation n'aura été reconnue chez quelque 2 % des patients.

Chercher davantage (en séquençant le gène) est long et coûteux. Dans de rares cas, cette démarche peut en outre ne pas aboutir, notamment parce que promoteur et introns sont peu explorés. Ceci ne compromet heureusement pas un diagnostic anténatal, même si cela peut le rendre un peu moins formel.

PORTEE DIAGNOSTIQUE DE L'ETUDE GENETIQUE

L'identification de 2 mutations associées à la mucoviscidose peut confirmer le diagnostic de cette maladie. Néanmoins, l'outil diagnostique essentiel de cette affection reste presque toujours le test à la sueur (cf ch.2).

Avec une exception très importante : le diagnostic anténatal (parce qu'il est n'est pas possible de pratiquer un test à la sueur à un embryon).

- Le diagnostic anténatal

Tous les parents d'un enfant atteint de mucoviscidose doivent savoir qu'en cas de nouvelle grossesse, il sera possible de répondre tôt (avant 3 mois de gestation) à la question de savoir si leur enfant à naître sera ou non lui aussi atteint par la maladie. Si la réponse à cette question est positive, la possibilité leur sera donnée de choisir d'interrompre cette grossesse.

Le problème se pose aussi, avec acuité, dans les circonstances où un adulte atteint de mucoviscidose envisage de devenir parent et va nécessairement transmettre à l'enfant à naître un gène défectueux. Le problème de fertilité des hommes est évoqué ailleurs (ch. 6), comme ceux parfois soulevés par la grossesse des jeunes femmes (ch. 16).

L'efficacité de cette importante démarche suppose :

- l'étude préalable du génotype CFTR de l'enfant atteint et de ses parents, à partir d'échantillons de sang. Le cas le plus simple est celui où les 2 mutations de l'ainé atteint ont pu être identifiées. Il est alors aisé de rechercher la présence de ces 2 mutations chez l'enfant à naître. Lorsque une mutation (ou les deux) de l'ainé n'a pas pu être identifiée, un travail supplémentaire permet au généticien de reconnaître le gène CFTR défectueux transmis par chacun des parents et de déduire, avec une minime marge d'erreur possible, si ces deux gènes défectueux ont de nouveau été transmis à l'enfant à naître.
- une bonne information des parents qui doivent en particulier réagir tôt en cas de grossesse et contacter sans délai les médecins concernés (généticien et obstétricien). Une biopsie villositaire (vers 10 semaines de gestation) ou une ponction amniotique (vers 16 semaines) sont alors pratiquées, permettant l'étude du génotype CFTR de l'enfant à naître.
- une grande disponibilité des intervenants médicaux et une étroite collaboration entre eux.

- Autres situations

Exceptionnellement, deux mutations communes peuvent être identifiées rapidement chez un fœtus présentant un problème évocateur (dilatation intestinale et/ou péritonite méconiale), autorisant ainsi un diagnostic anténatal de mucoviscidose dans une famille sans antécédents sur ce plan.

Une forme particulière de diagnostic anténatal s'inscrit dans le cadre du diagnostic préimplantatoire. Cette technique en pleine évolution est évoquée ailleurs (ch. 6). Elle a pour avantage d'éviter au couple le dilemme éventuel d'une interruption de grossesse : on s'assure ici *avant* d'implanter un embryon dans l'utérus de la mère que l'enfant à naître ne sera pas atteint de mucoviscidose.

En dehors de ce contexte anténatal, l'apport de la génétique dans les situations où le diagnostic est problématique (ea lorsque le test à la sueur donne des résultats normaux ou intermédiaires) suppose le plus souvent le séquençage du gène. La recherche rapide des mutations les plus fréquentes est peu contributive : au moins une mutation rare (ou rarissime) est habituellement impliquée (cf ch.2).

PORTEE PRONOSTIQUE DE L'ETUDE GENETIQUE

Contre toute attente, elle s'est révélée très limitée (ch.7 et 9). Le pronostic est en particulier très hétérogène et donc imprévisible parmi les patients qui ont le génotype le plus répandu ($\Delta F508/\Delta F508$). Avec quand même un trait commun : la presque totalité de ces patients présentent une insuffisance pancréatique exocrine.

LE CONSEIL GENETIQUE

Habituellement délivré en consultation par un médecin généticien, le « conseil génétique » ne se limite pas à une simple information ou à la

transmission rapide des résultats d'une prise de sang. Il inclut leur mise en situation, le contrôle de l'intégration des données communiquées, une réflexion partagée avec empathie, ainsi que la démarche active, « sur mesure », qui doit accompagner certains choix ou demandes.

Il s'adresse d'abord à la famille d'un enfant atteint : parents, frères et soeurs éventuels. Un test à la sueur aura souvent été proposé chez ces derniers. L'étude génétique aura dès lors comme objet de préciser leur éventuel statut de « porteur sain » d'une seule mutation du gène CFTR. Pour rappel, cette situation d'hétérozygote n'est pas associée à un problème de santé. Mais une étude génétique sera proposée à leur partenaire lorsqu'ils envisageront de fonder une famille.

Il déborde souvent de ce cadre familial étroit.

Tel jeune frère ou soeur d'un parent d'enfant atteint peut s'inquiéter du risque encouru par le couple qu'il s'apprête à former. Le changement de conjoint d'un parent d'enfant atteint pose une question plus pressante encore puisqu'à coup sûr ce parent a une chance sur deux de transmettre à nouveau un gène défectueux ...

En fonction du contexte et des résultats d'examens sanguins à pratiquer, une réponse précise ou à tout le moins, dans certains cas plus compliqués, une évaluation chiffrée du risque peut être apportée.

La détection des sujets hétérozygotes (« porteurs sains ») dans la population générale, c'est-à-dire en dehors du cadre de la famille d'un patient, se heurte actuellement à des problèmes éthiques mais également (pour la plupart des groupes ethniques) techniques et économiques, liés au nombre élevé de mutations du gène CFTR.

REFERENCES

- Ao A, Ray P, Harper J et al. Clinical experience with preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis (delta F508). *Prenat. Diagn.* 1996; 16:137-42.
- Fanos JH, Johnson JP. Genetic testing and counseling. In *Psychosocial aspects of cystic fibrosis*. Bluebond-Langner M, Lask B, Angst DB Eds. Arnold, London 2001, 393-410.
- Julia S, Bieth E. Le conseil génétique dans la mucoviscidose. *Rev Mal Respir.* 2000 ;17 (Pt2) : 807-11
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.