

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 8 mai 2012

Hôpital cantonal de Genève

## Exploration et apport de la génétique dans les maladies polygéniques

Dr Carballo

Une maladie est monogénique lorsqu'elle est provoquée par la mutation d'un seul gène. Dans ce cas là, la transmission à la descendance est «mendélienne». Les choses sont encore relativement simples.

Lorsqu'une maladie est polygénique elle est causée par l'altération de plusieurs gènes et dans ce cas là sa transmission est nettement plus complexe.

Un allèle c'est les différentes versions d'un même gène. Et un allèle se différencie d'un autre par la séquence des nucléotides. L'allèle sauvage produit la protéine dite «sauvage» (ou wild type), l'allèle mutant produit la protéine «mutante».

Lorsqu'un allèle est dominant, tous les porteurs du gène (de l'allèle) sont malades et 50% des enfants auront le phénotype «malade» . Lorsqu'un allèle est récessif, ce ne seront que 25% des enfants qui auront le phénotype «malade».

Ça c'est lorsque la maladie est monogénique...

Lorsque la maladie est polygénique la complexité est énorme car plusieurs gènes (allèles) sont en jeu...et puis il y a encore les facteurs environnementaux qui interviennent...de quoi s'arracher les cheveux...

Un gène c'est un morceau d'ADN qui comprend des parties non-codantes (introns) et des parties codantes (exons); la partie codante permet la synthèse d'un ARN puis d'une protéine. La partie non codante sert à des découpages, ou épissages de l'ADN, et probablement à d'autres fonctions pas toujours très bien comprises à l'heure qu'il est.

Suite à une mutation, il peut y avoir une insertion, une délétion, une substitution d'une ou de plusieurs bases, aussi bien dans les parties codantes que non codantes, et c'est la somme de ces variations qui vont faire apparaître le phénotype unique de l'individu en question.

Ainsi tous les humains n'ont pas exactement le même génome, et, si certaines variations sont fréquentes, d'autres sont plus rares.

Lorsque la variation d'une seule paire de base du génome d'individus de même espèce est retrouvée dans un allèle avec une fréquence supérieure à 1% on parle de polymorphisme nucléotidique ou encore SNP pour «single nucleotide polymorphism» (on prononce «snip»). Ces SNP (prononcez snip, c'est la dernière fois!...) peuvent se retrouver aussi bien dans des régions codantes que non codantes.

Ces SNP vont permettre d'identifier des génotypes, par exemple reconnaître des personnes à partir d'échantillons de matière organique (cf NCIS, Cold Case, les

Experts (Miami...et j'en passe), mais ils vont aussi permettre d'identifier des prédispositions à des maladies.

On voit donc que l'on s'éloigne de la bonne vieille génétique «monogénique» mendélienne pour s'aventurer dans la complexité polygénique, environnementale, multifactorielle...et c'est plutôt cette approche là qui se développe pour comprendre la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle, la réponse ou la résistance à un traitement par exemple contre le virus de l'hépatite C etc...etc...

On essaye de nous donner quelques exemples cliniques mais que je n'ai pas le temps d'assimiler...

Quelques mots sur «la dominance négative», «l'haploinsuffisance», et autres subtilités des mécanismes d'inactivation d'un gène.

Un mot sur les cardiomyopathies hypertrophiques (HCM) et dilatées (DCM). Leur prévalence ( 1/500 pour la 1<sup>ère</sup> et 1/5000 pour la 2<sup>e</sup>). Le mécanisme conduisant à une hypertrophie du myocyte pour la 1<sup>ère</sup>, ainsi que la défaillance du cytosquelette conduisant à la dilatation pour la 2<sup>e</sup>.

Toutes deux étant des maladies monogéniques mais avec de nombreuses variantes génétiques.

Un mot sur le syndrome de Brugada, (sus décalage du segment ST dans les précordiales droites et risque élevé d'arythmies ventriculaires fatales), et l'atteinte du gène codant pour un canal sodique, transmis sur le mode autosomique dominant .

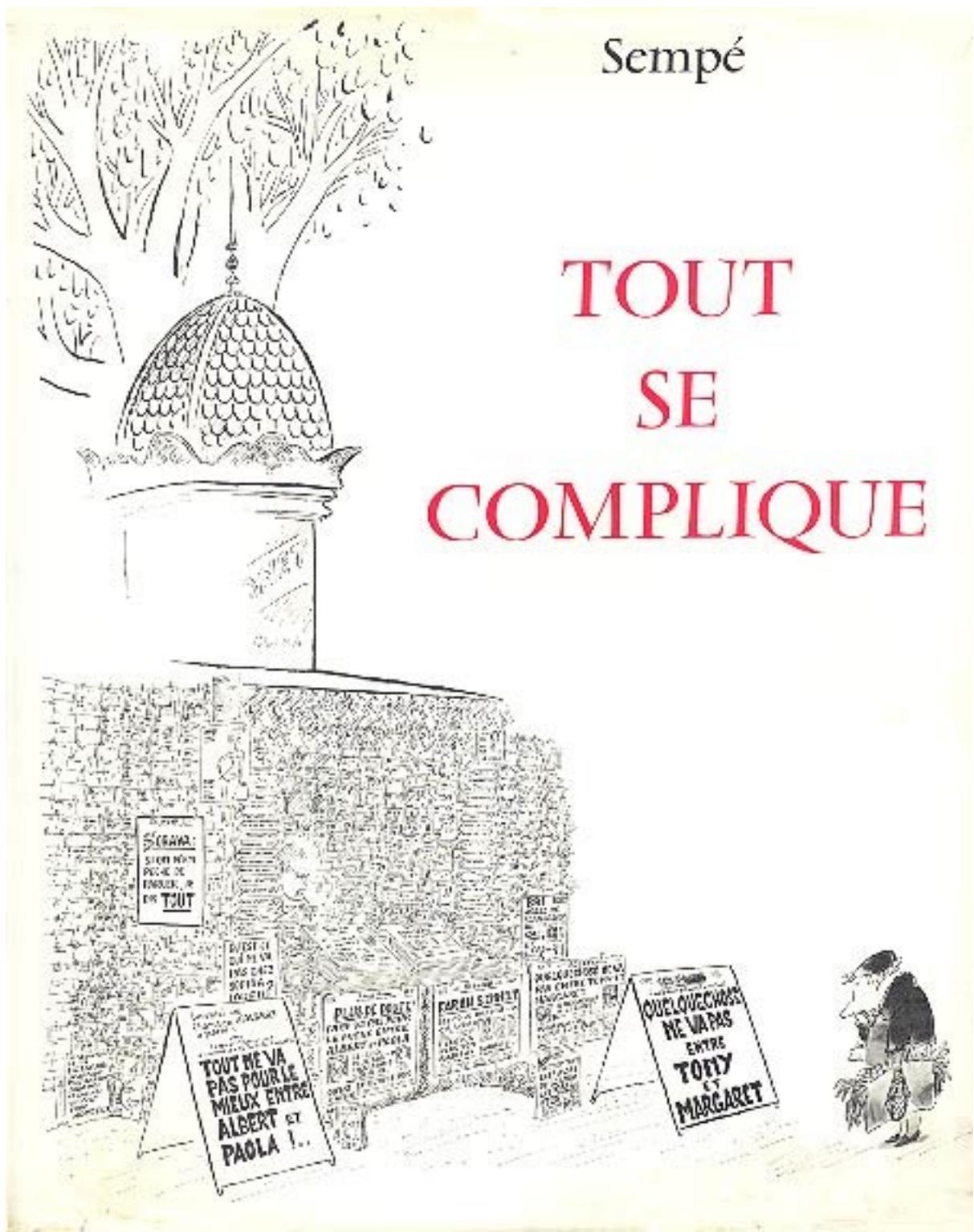
Un mot encore sur les clusters familiaux de certaines fibrillations auriculaires (FA), et de certaines FA sur cœur sain, résistantes au traitement..

Le nouveau (?) concept c'est que derrière toute manifestation clinique il y a toujours une base moléculaire.

Que lorsque l'allèle est transmis sur le mode dominant, son effet est très important, alors que lorsque la maladie a une base polygénique, son effet est moindre.

On se retiendra surtout de ne pas plonger tête baissée dans les screening génomiques qui vont devenir de plus en plus abordables sur le marché car toute analyse moléculaire nécessite des considérations éthiques ...d'abord le médecin a-t-il bien compris la signification du résultat qu'il va recevoir et ensuite est-il à même d'en informer correctement le patient, **avant** de faire le test.

La génomique c'est un peu de la médecine prédictive...on aimerait tous savoir de quoi l'avenir sera fait...mais c'est un exercice dangereux...regarder Œdipe...est-ce que ça l'a aidé de savoir qu'il tuerait son père et qu'il épouserait sa mère...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)