

INTRODUCTION

Quelques chiffres

Les maladies génétiques concernent environ 3 millions de personnes en France et 3% des naissances. On connaît à ce jour environ 7000 maladies génétiques.

- Les maladies génétiques sont souvent rares.
- Elles touchent souvent différents organes
- Elles sont souvent orphelines de traitement

Tout être humain est constitué par des milliards de cellules. Toutes les cellules (sauf les gamètes) contiennent 23 paires de chromosomes. Chacun de ces chromosomes contient des milliers de gènes. Nous avons environ entre 20 000 à 30 000 gènes qui ont 100 000 fonctions différentes. A ce jour, nous avons identifié, localisé 2500 gènes responsables de maladies.

Le caractère héréditaire des maladies

Souvent nous confondons maladies génétiques et maladies héréditaires et pourtant ce n'est pas toujours le cas.

Souvent, les maladies interviennent « de novo » (accident). L'âge paternel ou maternel est alors souvent facteur de ces maladies. Nous fabriquons des gamètes sexuels. La méiose avec le temps accumule des mutations. Celles-ci avec l'âge sont de moins bonne qualité.

Dans certains cas, l'un des deux parents est porteur d'une mutation (d'une anomalie) sans exprimer la maladie. C'est son enfant qui exprimera la maladie. Les médecins expliqueront ce mécanisme tout à l'heure. Là nous pouvons parler d'hérédité.

HISTOIRE

En **1865**, Le moine Gregor MENDEL, observe la transmission des caractéristiques de petits pois et met en évidence les concepts de phénotype (caractéristiques physiques) et génotype (caractéristique du patrimoine). On appellera cela « les lois mendéliennes » qui sont la base de la génétique actuelle.

Auparavant, les médecins arrivaient à décrire des syndromes avec des signes cliniques récurrents mais n'en connaissaient pas l'origine. Nous pouvons citer le syndrome de Marfan qui est décrit pour la première fois par le Pr Marfan en **1896**.

En **1958**, lors de l'examen des chromosomes d'un enfant dit « mongolien », le professeur Jérôme Lejeune découvre l'existence d'un chromosome en trop sur la 21e paire. Pour la première fois au monde est établi un lien entre un handicap mental et une anomalie chromosomique. Par la suite, avec ses collaborateurs, il découvre le mécanisme de bien d'autres maladies chromosomiques, ouvrant ainsi la voie à la cytogénétique et à la génétique moderne.

Depuis 50 ans, les progrès sont révolutionnaires tant sur le plan de :

-**l'exploration** : il existe plus de 5 méthodes d'exploration (caryotype, FISH, CGH, séquençage partiel et séquençage complet : exome) de plus en plus précises qui permettent de poser de plus en plus de diagnostics. Le séquençage complet du génome a été réalisé en 2010.

- **De la recherche** :

-*La thérapie génique* : il s'agit de remplacer le gène malade. Cette possibilité ne concerne que peu de cas notamment en immunologie. Nous en avons eu un exemple en 2010 avec l'adénocarcinome ou un rétrovirus a permis de réintroduire un gène sain.

-*La transplantation d'organes*

-*La pharmacologie* : les pharmacologues recherchent les molécules pouvant faire disparaître ou atténuer certains symptômes des maladies.

-**De la prise en charge rééducative** adaptée et précoce favorise l'évolution de l'enfant.

LA LEGISLATION

- L'activité des généticiens est encadrée par **la loi du 29 juillet 1994** inscrite dans le code de la santé. Celle-ci légifère sur
 - le diagnostic prénatal,
 - le conseil génétique,
 - l'interruption médicale de grossesse,
 - le diagnostic préimplantatoire.
 - Elle introduit le consentement éclairé écrit pour toute recherche génétique et la création de l'agence de biomédecine garant de cette législation.
 - Cette loi prévoit un système de révision avec une consultation nationale : la première a eu lieu en 2004, la seconde en 2011.
- **La loi de bioéthique dit Mattei (1996)** interdit le criblage de masse pour connaître les porteurs. La France est un des rares pays d'Europe à avoir légiféré sur le sujet. Il existe des exceptions pour certaines maladies qui touchent massivement une population, une région.

UN SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE

La présence de services dédiés à la génétique dans les hôpitaux est très récente (années 80). La réunion de ces laboratoires, de ces médecins en un service de génétique permet :

- une organisation,
- des échanges d'informations plus rapides,
- de meilleures compétences,
- une réflexion et une éthique concernant la prise en charge globale du patient et de sa famille.

La mission du service :

- De poser un diagnostic
- De conseiller les parents dans le suivi de l'enfant
- De Participer à des essais thérapeutiques

- D'apprécier, en début de grossesse, voire avant la grossesse le risque encouru par un enfant dont les parents apparentés sont atteints d'une maladie génétique
- De permettre à des parents, appartenant à de telles familles à risque de mettre au monde un enfant indemne

Fonctionnement

Les services de génétique sont la plupart du temps composés

- **de médecins généticiens, de médecins spécialistes,**
- **de psychologues** qui participent aux consultations afin d'apporter une présence réconfortante au patient lors de l'annonce d'un diagnostic, d'aider le patient à formuler des questions. En effet, les maladies génétiques, souvent héréditaires, touchent au plus profond des interrogations humaines. Le temps de l'exploration médicale ou de l'annonce d'un diagnostic, nécessite un accompagnement spécifique. Les psychologues peuvent mener un bilan psychométrique afin de mieux comprendre les difficultés de l'enfant et de l'aider dans son orientation scolaire,
- **d'assistante sociale** qui rencontre les familles avec le médecin ou indépendamment afin d'aider les familles à mettre en place une prise en charge médico-éducative adaptée,
- **de conseillère en génétique** qui travaille avec le médecin et dont le rôle est d'expliquer les risques de transmission au patient et à sa famille élargie,
- **de puéricultrices,**
- **de laboratoires** de cytogénétique, de biologie moléculaire, de fœtopathologie,
- **d'une banque d'ADN** (prélèvements de personnes atteintes et de leurs familles conservés à froid). Celle-ci permet d'aider à l'identification des gènes soit dans le cadre d'une recherche, soit dans le cadre d'une exploration lorsqu'on l'utilise ultérieurement lorsque le gène de la maladie devient connu.

L'équipe médicale se réunit une fois par semaine pour mettre en commun les informations et discuter de cas de patients, des examens à prescrire.

Les familles reviennent régulièrement en consultation qu'elles aient ou non un diagnostic. Ces consultations ont pour objectif de mener une observation clinique régulière, d'informer les familles des avancées de la recherche, de poursuivre l'exploration lorsque de nouveaux outils apparaissent, de s'assurer d'une prise en charge adéquate.

La loi de santé publique de 2004 qui introduit le plan National Maladies Rares.

La création des centres de référence labellisés pour une meilleure expertise ont pour mission

- de faciliter le diagnostic
- de définir une stratégie de prise en charge,
- de diffuser des protocoles de soins,
- de coordonner des travaux de recherches et épidémiologiques, etc

Le plan maladies rares est le fruit d'une demande des associations et d'alliance maladies rares qui est né dans le début des années 2000. En effet, les associations de malades mènent une action auprès des familles pour rompre l'isolement, mais également auprès des services pour soutenir la recherche.