

ms

médecine/sciences 1989 ; 5 : 448-449

## L'INVENTION DE LA MÉDECINE GÉNÉTIQUE

---

**Claude Laberge**


---

**P**our le non généticien, particulièrement s'il est médecin, les progrès quotidiens de la génétique humaine sont difficiles à comprendre et à intégrer à la pratique de sa discipline. La complexité apparente des méthodes employées est rébarbative et donne l'impression que la biologie moléculaire se développe en superspécialité de la médecine. Dans la répartition des ressources diagnostiques, les laboratoires de recherche et de service en génétique deviennent des tours d'ivoire. Le non généticien fait confiance aux chercheurs parce que la technologie de la nouvelle génétique ne lui est pas expliquée dans le contexte plus large de la médecine classique. Il ne se rend pas compte qu'au cours des trois dernières décennies ce qui était la « génétique médicale » est en voie de se transformer en « médecine génétique ». Bien qu'insidieuse cette transformation implique pour le médecin les mêmes responsabilités que celles de la médecine classique, celles de comprendre la maladie et d'en expliquer les causes à son patient.

La lecture à six ans d'intervalle d'un traité de génétique médicale [1] (pourtant complet en 1983) et du tout nouveau traité de biologie moléculaire et médecine [2] (tout aussi didactique) montre bien la rapidité du changement. L'accumulation géométrique et l'utilisation des connaissances du génome humain confrontent la médecine classique à une nouvelle introduction à la médecine expérimentale. Le « milieu interne » est maintenant l'ADN et ses produits de traduction. Une nouvelle physiologie génétique se constitue, bâtissant ses systèmes sur la connaissance anatomique du génome et de sa cartographie accélérée au cours de la dernière décennie.

D'une façon extrêmement succincte, on peut caractériser l'histoire de la génétique médicale par décennies. Celle des années 1960 a vu l'intégration de la cytogénétique à la clinique et à l'étude des syndromes, la découverte géométrique de nouvelles erreurs innées du métabolisme, les premiers catalogues nosologiques de maladies héréditaires et l'attribution des premiers groupes de liaison. Le gène était un concept opérationnel, la génétique était mendélienne et les méthodes enzymatiques. Durant les années 1970, de nouvelles méthodes de coloration en cytogénétique permettaient une identification de plus en plus précise de réarrangements chromosomiques, les maladies métaboliques nouvelles continuaient de s'accumuler et la génétique médicale prenait droit de cité (surtout dans les services de pédiatrie), le diagnostic prénatal devenait une option de reproduction et les dépistages génétiques systématiques se répandaient dans tous les pays. On commençait à entrevoir la relation privilégiée de la génétique avec la médecine [3]. Les années 1980 ont déjà vu l'explosion des connaissances de la génétique moléculaire, le développement de marqueurs géniques anonymes permettant le diagnostic de probabilité de multiples affections génétiques à apparition tardive, l'utilisation de ces marqueurs et de sondes géniques dans la médecine adulte, la prévention et l'épidémiologie génétique devenir possibles et les succès de la « génétique inverse ». L'histoire de la dystrophie est typique de cette décennie [4]. Le génome humain est maintenant abordé et chaque nouvelle information devient un jalon pour l'identification de nouveaux facteurs de risque et l'attribution de nouveaux marqueurs. La carte génétique

---

**ADRESSE**

C. Laberge : professeur de médecine génétique, président du réseau de médecine génétique du Québec. Centre hospitalier de l'université Laval, 2705, boulevard Laurier, Saintes-Foy, Québec, G1V 4G2 Canada.

---

**TIRÉS A PART**

C. Laberge.

constitue un annuaire d'adresses.

Trois articles de ce numéro de *médecine/sciences* démontrent à leur façon et à des degrés divers le chemin parcouru par le clinicien-généticien au cours des dernières années, ainsi que les difficultés qu'il rencontre, même lorsqu'il s'est armé de la technologie du génie génétique.

Le retard mental lié à la fragilité du chromosome X est un phénotype, c'est-à-dire une création sémiologique associée à un marqueur cytogénétique. La délinéation d'un phénotype est plus floue, plus hétérogène que celle d'un génotype. La démarche et les interrogations du clinicien, convaincu de l'existence du syndrome et donc lancé à la recherche d'un génotype, sont décrites de façon très réaliste par B. Jordan et J.F. Mattei. La fragilité du site distal Xq27-q28 (révélé dans des conditions très spéciales de culture cellulaire) demeure toujours le marqueur de base du syndrome, la définition moléculaire du site fragile se dérobaux sondes disponibles. L'acuité clinique couplée à la connaissance physiologique de la chaîne respiratoire mitochondriale a permis l'élaboration d'un protocole d'investigation clinique qui a rapporté des dividendes en permettant à A. Rötig et ses collaborateurs d'isoler de nouveaux phénotypes dans les déficits énergétiques de l'enfant. Ils sont causés par des réarrangements du génome mitochondrial, cet « autre » chromosome de nos cellules. Dans ce cheminement, le clinicien force la biologie moléculaire à expliquer le phénotype et à en devenir le nouvel outil diagnostique.

Dans ces deux articles, les symptomatologies demeurent descriptives, l'expression du phénotype est le résultat découlant d'une façon linéaire de la présence de la mutation dans le génome. Mais la clinique génétique nous démontre quotidiennement que l'expressivité de la maladie génétique est très variable. Comment expliquer en termes moléculaires ce que les généticiens nommaient « épistasie » (influence d'un gène sur l'expression d'un autre gène) et « pléiotrophie » (manifestations multisystémiques d'un même

gène) pour cacher leur ignorance? Quels mécanismes moléculaires sous-tendent les notions phénotypiques de « pénétrance » et « d'expressivité » ?

Au cours des deux dernières années, d'abord chez la souris [5] puis maintenant chez l'homme, la notion de marquage, d'empreinte parentale différentielle est devenue le paradigme de la cascade d'événements génétiques pour expliquer la diversité d'expression du gène. Dans ce numéro, C. Junien et I. Henry présentent clairement l'interaction de trois sites chromosomiques différents dans l'expression de la prédisposition génétique au néphroblastome. Même si les mécanismes exacts de l'empreinte sont encore inconnus, la réalité clinique demeure pour en soutenir l'hypothèse. Si des gènes indépendants peuvent, par leur perte, provoquer des événements somatiques de tumorigénèse, la présence ou l'absence de gènes parentaux « marqués » pourront-elles expliquer, par analogie, les données contradictoires dans certaines études sur les groupes de liaison chromosomique dans la schizophrénie et la dépression majeure? La chasse aux empreintes est maintenant ouverte et devrait jeter les bases de la nouvelle physiologie génétique.

C'est la compréhension de la dynamique des structures biologiques en systèmes qui est la base de la physiologie et qui en fait le fondement de la médecine. Cette nouvelle physiologie génétique découvre, « invente », une nouvelle médecine pour les années 1990, la médecine génétique. Cette « invention » de la dynamique génomique constitue le progrès le plus récent de la génétique humaine. La médecine génétique transformera la pratique du clinicien, diagnostic et traitement devenant pronostic et prévention.

La révolution biologique engendrée par les découvertes de la génétique replace le patient face à la médecine [6]. Il est plus qu'un porteur de gènes soumis aux expressions d'environnements, il n'est plus un numéro du catalogue de McKusick, il est unique, un individu en constante adaptation. Cette unicité du patient que

prouve la génétique implique des obligations pour le clinicien.

Le caractère familial inhérent aux modes de transmission héréditaire exige le respect des droits et libertés du patient et de ses apparentés, droit à la confidentialité et, surtout, droit d'être informé en retour de sa participation éclairée aux études génétiques. L'explosion de la génétique moléculaire et son application rapide au domaine clinique contraignent le praticien de la médecine à assimiler ces nouveaux développements sans s'en remettre aveuglément à des spécialistes sous prétexte que la discipline est trop complexe ou moderne. Les besoins de la recherche et du diagnostic moléculaires impliqueront le médecin généraliste dans des situations cliniques où il demeurera seul responsable devant son patient. Il a le devoir de comprendre et d'assimiler les données de la génétique pour éclairer le consentement et la participation de « son » patient aux bénéfices de la médecine génétique, tout en suivant les normes de la nouvelle « gén-éthique » qui se construit à l'heure actuelle [7] ■

## RÉFÉRENCES

1. Robert JM. *Génétique*. Paris: Flammarion, 1983.
2. Kaplan JC, Delpuch M. *Biologie moléculaire et médecine*. Paris: Flammarion, 1989.
3. Scriver CR, Laberge C, Clow CL, Fraser FC. Genetics and medicine: an evolving relationship. *Science* 1978; 200: 946-52.
4. Mandel JL. Dystrophin: the gene and its product. *Nature* 1989; 339: 584-6.
5. Babinet C, Barra J, Renard JP. Le marquage et l'expression différentiels des génomes paternel et maternel. *médecine/science* 1989; 5: 8-15.
6. Laberge C. La Révolution biologique. In: Dufresne J, Dumont F, Martin Y, eds. *Traité d'Anthropologie Médicale*. Québec-Lyon: Presses de l'Université du Québec-Presses Universitaires de Lyon, 1985: 201-39.
7. Knoppers BM, Laberge C. DNA sampling and informed consent. *Canad Med Ass J* 1989; 140: 1023-8.