



La génétique humaine en questions

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

Ont contribué à l'élaboration de ce module

Wilbert Garwin (coordinateur du module)

Catherine Adley, Bernard Dixon, Jan Frings, Dean Madden, Lisbet Marcussen, Jill Turner, Paul E. O. Wymer



L'Initiative Européenne pour une Éducation Biotechnologique (EIBE) a pour vocation d'améliorer la compréhension de la biotechnologie, de promouvoir ses techniques, et de susciter le débat public par le biais d'une formation adéquate dans les établissements scolaires et universitaires de l'Union européenne (UE).

Correspondants de l'EIBE:



ALLEMAGNE

| Horst Bayrhuber / Eckhard R. Lucius / Regina Rojek / Ute Harms / Angela Kroß, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften an der Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL.

| Ognian Serafimov, UNESCO-INCS, c/o Jörg-Zürn-Gewerbeschule, Rauensteinstraße 17, D-88662 ÜBERLINGEN.

| Eberhard Todt, Fachbereich Psychologie, Universität Gießen, Otto-Behaghel-Straße 10, D-35394 GIEßEN.



AUTRICHE

| Rainhart Berner, Höhere Bundeslehr- und Versuchsanstalt für Chemische Industrie Wien, Abt. für Biochemie, Biotechnologie und Gentechnik, Rosensteingasse 79, A-1170 WIEN.



BELGIQUE

| Vic Damen / Marleen Van Strydonck, R&D Groep VEO, Afdeling Didactiek en Critiek, Universiteit vAntwerpen, Universiteitsplein 1, B-2610 WILRIJK.



DENEMARK

| Dorte Hammelev, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Sønderengen 20, DK-2860 SØBORG.

| Lisbet Marcussen, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Lindevej 21, DK-5800 NYBORG.



EIRE

| Catherine Adley / Cecily Leonard, University of Limerick, LIMERICK.



ESPAGNE

| María Sáez Brezmes / Angela Gómez-Niño / Rosa M. Villamañán, Facultad de Educación, Universidad de Valladolid, Geologo Hernández Pacheco 1, ES-47014 VALLADOLID.



FRANCE

| Gérard Coutouly, LEGTP Jean Rostand, 18 Boulevard de la Victoire, F-67084 STRASBOURG Cedex.

| Laurence Simonneaux / Jean-Baptiste Puel, Ecole Nationale de Formation Agronomique, Toulouse-Auzeville, Boîte Postale 87,

F-31326 CASTANET TOLOSAN Cedex.



ITALIE

| Antonio Bargellesi-Severi / Alessandra Corda Mannino / Stefania Uccelli, Centro di Biotecnologie Avanzate, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 GENOVA.



LUXEMBOURG

| John Watson, Ecole Européenne de Luxembourg, Département de Biologie, 23 Boulevard Konrad Adenauer, L-1115 LUXEMBOURG.



PAYS-BAS

| David Bennett, Cambridge Biomedical Consultants, Schuytstraat 12, NL-2517 XE DEN HAAG.

| Fred Brinkman, Hogeschool Holland, Academy for Communication, Postbus 261, NL-1110 AG DIEMEN.

| Liesbeth van de Grint / Jan Frings, Hogeschool van Utrecht, Educatie Centrum voor Biotechnologie, FEO, Afdeling Exacte Vakken, Biologie, Postbus 14007, NL-3508 SB UTRECHT.



ROYAUME-UNI

| Wilbert Garvin, Northern Ireland Centre for School Biosciences, NIESU, School of Education, The Queen's University of Belfast, BELFAST, BT7 1NN.

| John Grainger / John Schollar / Caroline Shearer, National Centre for Biotechnology Education, The University of Reading, PO Box 228, Whiteknights, READING, RG6 6AJ.

| Jill Turner, Department of Science and Technology Studies, University College London, Gower Street, LONDON, WC1 6BT.

| Paul Wymer, Society for General Microbiology, Marlborough House, Basingstoke Road, READING RG7 1AE.



SUÈDE

| Margareta Johansson, Föreningen Gensyn, PO Box 37, S-26881 SVALÖV.

| Elisabeth Strömberg, Östrabo Gymnasiet, S-45181 UDDEVALLA.

Coordinateur de l'EIBE:

Horst Bayrhuber, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften an der Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL, Germany. Telephone: + 49 (0) 431 880 3166 (EIBE Secretary: Regina Rojek). Facsimile: + 49 (0) 431 880 3132.



La génétique humaine en questions

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

Sommaire

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

I	Auteurs, copyright et remerciements	4
I	Présentation du module	
	Introduction	5
I	Documentation de base	7
	<i>Cellules, chromosomes, gènes et protéines; différentes formes de gènes; qu'est-ce qu'une "maladie" génétique?; maladies génétiques à caractère récessif, à caractère dominant ou liées au sexe; hérédité multifactorielle; recherche des gènes responsables des maladies; dépistage et conseil; dépistage en début de grossesse; dépistage des défauts de l'hémoglobine; mise en évidence du gène de la mucoviscidose, diagnostic avant implantation; principes de la thérapie génique; premiers pas de la thérapie génique; thérapie cellulaire.</i>	
I	Utilisation de ces matériaux	
	Instructions pour les enseignants	18
I	Originaux à photocopier	
	Cartes génétiques	21
	Mucoviscidose	
	Notes d'information	24
	Dystrophie musculaire de Duchenne	
	Notes d'information	26
	Maladie de Huntington	
	Notes d'information	28
	Fiche de travail 1	30
	Fiche de travail 2	31
	Schéma des maladies génétiques	33
I	Annexe 1	
	Eugénisme	34
I	Annexe 2	
	Contextes culturels du dépistage des maladies génétiques	36
I	Annexe 3	
	Ressources complémentaires - Sources documentaires	38
I	Annexe 4	
	Questionnaire sur la génétique humaine	40

World Wide Web

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Peu de domaines connaissent un développement aussi rapide que celui des biotechnologies. La publication électronique des modules de l'EIBE permet une révision et une mise à jour régulière de leur contenu ainsi qu'une diffusion à moindre coût. Les pages qui suivent (comme celles des autres modules) sont disponibles dans le monde entier sur le WWW :

<http://www.reading.ac.uk/NCBE>

Tous les modules sont des documents PDF (Format de document portable), ce qui signifie que la haute qualité des illustrations, de la couleur, des polices et de la mise en page de ces documents est garantie quel que soit votre ordinateur (Macintosh - Power PC inclus - Windows, DOS ou Unix).

Les documents PDF sont de format plus réduit que les documents à partir desquels ils ont été créés afin de réduire le temps de téléchargement. Cependant, pour consulter les modules de l'EIBE, le logiciel *Adobe Acrobat Reader* est nécessaire. Le logiciel *Acrobat Reader 3.0* est disponible gratuitement dans plusieurs langues (allemand, anglais, espagnol, français, italien, néerlandais et suédois). Il peut être téléchargé à partir du site :

<http://www.adobe.com/>

Ce logiciel permet de lire et imprimer les modules de l'EIBE et de " naviguer " facilement parmi les documents.
N.B. : *Adobe* et *Acrobat* sont les marques déposées de Adobe Systems Incorporated.
Macintosh est la marque déposée de Apple Computer Incorporated.

Auteurs



- Catherine Adley
Université de Limerick, Eire.
- Jan Frings
Hogeschool van Gelderland, Pays-Bas.
- Wilbert Garvin (Coordinateur du Module)
The Queen's University, Belfast,
Royaume Uni.
- Lisbet Marcussen
Nyborg Gymnasium, Nyborg,
Danemark.
- Jill Turner
University College, Londres,
Royaume Uni.
- Paul E.O. Wymer
The Wellcome Trust for Medical
Science, Londres, Royaume Uni.

Conception, illustration, composition,
édition : Dean Madden, Caroline Shearer
NCBE, Université de Reading, Royaume
Uni.

© Copyright

Les Modules EIBE sont protégés par un
copyright. Les auteurs de ce Module ont fait
valoir leurs droits en tant que détenteurs d'un
copyright dans la section 77 du "Design,
Parents and Copyright Act", RU (1988).

Usage pédagogique. La reproduction
électronique, ou imprimée, de la totalité ou
d'une partie du Module est autorisée pour un
usage par des étudiants, à condition que les
copies soient diffusées à prix coûtant ou à un
prix inférieur au coût de reproduction, et que
les auteurs et coauteurs, détenteurs des droits de
reproduction, soient identifiés en tant que tels.

Autres usages. Ce Module peut être distribué
de personne à personne, à des fins non
commerciales mais ne peut être diffusé par
distribution électronique, mailing lists, bbs. Il ne
peut être diffusé sans autorisation sur le World
Wide Web, ni par tout autre moyen de diffusion
ou reproduction qui se substituerait à un
abonnement ou à une autorisation individuelle
d'accès, ni par tout moyen qui ne respecterait
pas, de bonne foi, ces contraintes.

Usage commercial. Pour l'utilisation partielle
ou complète de ce Module à des fins
commerciales ou pour toute autre publication,
veuillez contacter :

Regina Rojek, Secrétariat de l'EIBE
c/o Institut für die Pädagogik
der Naturwissenschaften
Universität Kiel
Olshausenstrabe 62
D-24098 Kiel
Germany
Téléphone : + 49 (0) 431 880 3137
Fax : + 49 (0) 431 880 3132
E-Mail : rojek@ipn.uni-kiel.de

Remerciements

Nous remercions le Dr Bernard Dixon pour nous avoir autorisé à utiliser des extraits de "Genetics and the understanding of life" pour la documentation de ce Module. Le quotidien "Daily Telegraph" de Londres nous a permis d'utiliser le sondage d'opinion qu'il a effectué sur la génétique humaine. Des commentaires utiles sur la première version ont été faits par le Professeur Norman du « Northern Ireland Genetics Service » du Belfast City Hospital. Dorte Hammelev (Frederiksberg HF Kursus, Copenhague, Danemark), Wilbert Garvin (Northern Ireland Centre for School Biosciences, The Queen's University, Belfast, Royaume Uni) et John Schollar (National Centre for Biotechnology Education, Université de Reading, Royaume Uni) ont organisé et dirigé un atelier international au cours duquel les matériaux de ce Module ont été testés. L'EIBE voudrait les remercier, ainsi que les enseignants danois, irlandais et allemands qui ont participé à cet atelier et fait de nombreux commentaires utiles sur les épreuves :

Participants à l'atelier :

Lisbet Leonard ; Lene Tidemann ; Mario Bro Hassenfeldt ; Greta Gronqvist ; Jytte Jorgensen ; Tine Bing ; Per Vollmond ; Anker Steffensen (Danemark).

John Lucey ; Michael O'Leary ; Bruno Mulcahy ; Tim O'Meara ; Tom Moloney ; Brendan Worsefold ; Frank Killelea (Eire).

Ulrike Schnack ; Werner Bährs ; Jürgen Samland ; Cristel Ahlf-Christiani ; Erhard Lipkow ; Hubert Thoma (Allemagne).
Eckhard R. Lucius ; Catherine Adley ; Jan Frings ; Wilbert Garvin ; Jill Turner ; Dean Madden ; John Schollar ; Dorte Hammelev (équipe EIBE).

Introduction



Présentation du Module

Ce Module comprend un jeu de rôle sur les maladies génétiques humaines, s'appuyant sur des ressources éducatives. Les matériaux qui le composent ont été conçus par des enseignants et des didacticiens de plusieurs pays européens, regroupés, grâce au soutien de la DG XII de la Commission Européenne, sous l'égide de l'EIBE (*European Initiative for Biotechnology Education* ou Initiative Européenne pour l'Education aux Biotechnologies).

Les matériaux EIBE ont été largement testés au cours d'ateliers organisés par des enseignants issus de divers pays européens.

Ce Module est conçu pour susciter des débats en salle de classe. Les implications de la génétique médicale et du dépistage sont en effet importantes et d'un grand intérêt. Quelques unes des questions les plus souvent soulevées seront examinées. La discussion s'enrichira des connaissances propres de l'enseignant et de sa compréhension des questions posées.

Une introduction fournit une documentation de base sur la génétique humaine et sur ses récents développements en génétique moléculaire et en médecine.

Ensuite, ce Module comprend un jeu de rôles centré sur trois maladies héréditaires graves : la mucoviscidose, la dystrophie musculaire de Duchenne et la maladie de Huntington.

De nombreuses questions morales et sociales très importantes peuvent être soulevées concernant l'application des connaissances scientifiques et technologiques en génétique humaine.

Les thèmes pouvant faire l'objet de débats lors de l'utilisation de ce Module sont les suivants :

- vie privée et confidentialité des informations génétiques;
- comment distinguer la santé de la maladie?;
- dans le contexte de la génétique humaine, qu'est ce qu'est la " normalité " ?;
- l'utilisation du diagnostic prénatal;
- l'interruption de grossesse (avortement) et ses alternatives;
- les technologies de reproduction et la génétique moléculaire humaine dans différents contextes culturels;
- la génétique médicale et les droits des handicapés.

D'autres questions sont soulevées par l'utilisation de la thérapie génique :

- Quelle priorité pour l'accès aux traitements ? (Faut-il choisir les personnes qui sont au seuil de la mort, pour qui il n'y a plus d'autre espoir ; les plus jeunes et ceux qui sont au meilleur de leur forme et qui auront tout le temps pour récupérer si «des choses tournent mal » ; ceux sur qui les traitements actuels ont très peu ou pas d'effet pour atténuer leur souffrance ?).
- Dans le cas où ce serait possible, les médecins pourraient-ils modifier des caractéristiques telles que l'intelligence ou l'apparence ?
- Devrait-on permettre un traitement sur la lignée germinale, qui pourrait affecter les générations futures ?
- Qui, ou quelle sorte d'organisme, devrait régir ou superviser la thérapie génique ?
- Quelle sanction devra être prise si les règles ne sont pas respectées ?

Tous les points indiqués ci-dessus (ou d'autres) concernant directement les élèves, futurs citoyens et peut-être futurs parents, les enseignants ont le devoir de traiter ces questions en toute objectivité.

A chaque fois que cela sera nécessaire, les contenus de ce Module seront complétés par des informations supplémentaires, en particulier, par celles fournies par les organismes qui aident les personnes directement atteintes de maladies génétiques graves. Plusieurs d'entre eux figurent dans l'annexe 3.

Les activités pour la classe de ce Module ont été conçues par Wilbert Garvin, Directeur du Northern Ireland Centre for School Biosciences, The Queen's University, Belfast ; il a bénéficié des conseils du Dr. Lorraine Stefani. Des commentaires sur ce Module seront les bienvenus et devront être adressés à :

Wilbert Garvin
Northern Ireland Centre for School Biosciences
NIESU, School of Education
The Queen's University of Belfast
BELFAST
BT7 1NN
Royaume Uni

Téléphone : + 44 1232 245133 Poste 3919
Fax : + 44 1232 331845
E. Mail :W.Garvin @ Queens-Belfast.ac.uk

Maladie génétique



Cellules, chromosomes, gènes et protéines

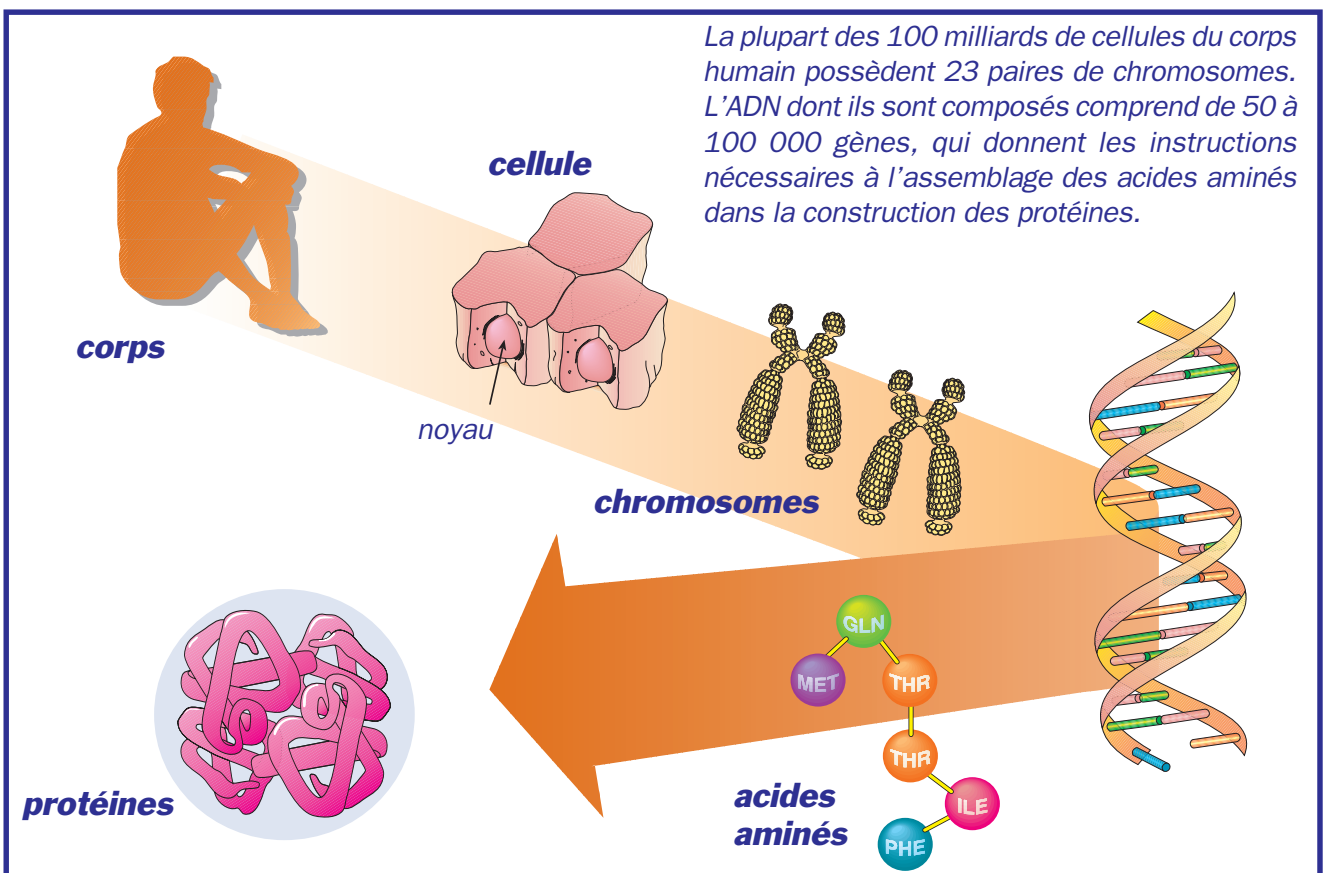
Les êtres humains sont constitués de milliards de cellules. Dans la plupart de celles-ci, il y a 23 paires de 'chromosomes'. Dans chaque paire, un chromosome provient du père, l'autre de la mère. Les chromosomes sont composés d'ADN (acide désoxyribonucléique) et de protéines. Des séquences particulières d'information de l'ADN sont appelées gènes. Les gènes fournissent l'information nécessaire à la fabrication de protéines. Des estimations récentes suggèrent que les êtres humains posséderaient de 50 à 100 000 gènes.

Tous les caractères héréditaires sont contrôlés par les gènes. Quelquefois, un seul gène est associé à un caractère particulier, il est alors possible de parler du gène de ce caractère. Par exemple, il existe un gène pour chacune des différentes enzymes qui nous permettent de digérer les aliments. Plus souvent cependant, les caractères visibles sont le résultat de l'expression de nombreux gènes visibles en interaction entre eux et avec des facteurs environnementaux. Les caractères, comme l'intelligence et la taille, par exemple, sont le résultat de telles interactions complexes.

Différentes formes de gènes

Chaque gène existe sous plusieurs formes appelées 'allèles'. On peut dire, par exemple, qu'il existe un seul gène déterminant la couleur des yeux. Il y a une forme (ou allèle) déterminant l'obtention d'yeux bleus, l'obtention d'yeux marrons, l'obtention d'yeux verts, etc. Pour chaque gène, nous héritons de deux allèles. Chacun est porté par un des deux chromosomes reçu de chacun de nos parents (c'est-à-dire par les chromosomes homologues de la paire). Certains allèles sont 'dominants' et leurs effets sont indépendants de la nature de l'autre allèle porté par le chromosome homologue. D'autres allèles sont récessifs et leurs effets sont seulement visibles quand les deux chromosomes homologues portent ces allèles récessifs.

Une modification dans les gènes peut arriver naturellement lors d'une mutation au hasard. Certaines mutations peuvent être néfastes tandis que d'autres n'ont pas d'effet manifeste. Dans certains cas, elles peuvent être bénéfiques. Par exemple, il existe plusieurs gènes impliqués dans la synthèse de l'hémoglobine, le pigment qui porte l'oxygène des globules rouges. Un médaillé d'Or Olympique, skieur de fond finlandais, possède un allèle qui lui confère un taux d'hémoglobine dans le sang plus élevé que la plupart des personnes. Pour lui (et pour d'autres personnes de sa famille) les sports d'endurance sont plus faciles à pratiquer que pour la moyenne des individus.



Qu'est-ce qu'une 'maladie' génétique?

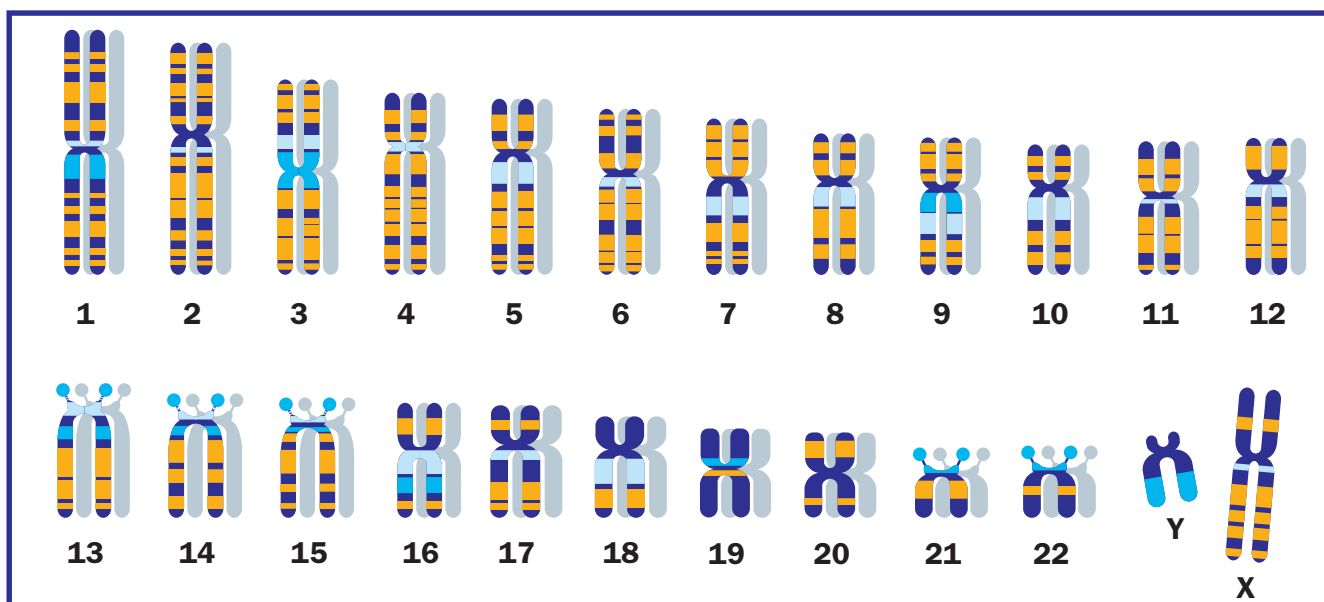
On pense que 4 000 maladies environ sont, chez l'homme, le résultat de modifications sur un seul gène. La plupart d'entre elles sont rares, mais beaucoup causes de grandes souffrances et conduisent souvent à une mort prématurée. Bien que les maladies génétiques soient assez rares, le nombre total de personnes affectées est important - environ 2% - chaque année des naissances. Actuellement, il n'y a aucun traitement efficace pour la plupart d'entre elles.

La plupart des anomalies génétiques sont conservées dans la population par la transmission des gènes des parents à leur descendants et par l'apparition de nouvelles mutations. Cependant, les troubles génétiques ne sont pas tous d'origine familiale. Certaines modifications de l'ADN ou des chromosomes surviennent pendant la formation des cellules sexuelles (ovocytes et spermatozoïdes) ou au début du développement du fœtus. Par exemple, le syndrome de Down (Trisomie 21) qui entraîne un retard mental, une taille au dessous de la moyenne et d'autres troubles. Celui-ci provient d'une erreur pendant la division des cellules (Méiose) qui conduit à la naissance d'un enfant porteur de 47 chromosomes au lieu de 46. Il possède 3

Ci-dessous : la plupart des gènes humains sont portés par 23 paires de chromosomes.

Quasiment toutes les cellules contiennent un jeu complet de chromosomes. Les deux exceptions principales sont les globules rouges matures (qui ne contiennent aucun chromosome) et les cellules sexuelles (les ovocytes et les spermatozoïdes) qui ne contiennent qu'un seul jeu de 23 chromosomes non appariés.

Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y ; les femmes deux chromosomes X. Après une coloration différentielle, chaque chromosome révèle une structure unique de bandes.



chromosomes 21 au lieu de 2.

Comme les maladies génétiques ne peuvent pas être 'contractées' comme les maladies infectieuses, certains préfèrent faire clairement cette distinction et les appeler 'syndromes' ou 'dérèglements', mais il n'existe pas de terme reconnu par tous.

Toutes les maladies causées par des modifications sur un seul gène présentent un mode de transmission héréditaire précis, ce qui signifie qu'il est souvent possible de prédire les risques d'une personne d'hériter de ces maladies. Trois principaux modes de transmission existent :

1. Maladies provoquées par des allèles récessifs

Certains allèles qui peuvent être responsables d'une maladie sont récessifs : pour être affectée une personne doit porter les deux formes identiques de cet allèle. Par exemple, la drépanocytose (anémie falciforme) s'exprime chez un individu lorsqu'il reçoit les 'deux' allèles altérés de l'un des gènes de l'hémoglobine. Cependant, comme la forme altérée du gène est récessive, les personnes qui héritent d'un seul exemplaire 'anormal' ne sont pas touchées. L'allèle muté est dominé par son homologue normal sur l'autre chromosome. Dans certaines situations, des individus avec un seul allèle responsable de la formation d'hématies falciformes sont peut-être même avantagés, parce qu'ils sont moins susceptibles d'attraper la malaria que les gens porteurs de 2 allèles normaux.

Les personnes possédant un seul exemplaire d'un allèle récessif particulier sont parfois appelées 'porteurs', parce que, bien qu'elles ne soient pas affectées, elles peuvent transmettre l'allèle à leurs enfants. Ces enfants ne souffriront de cette maladie que s'ils héritent aussi d'un gène similaire de l'autre parent.

L'anémie falciforme

Une des maladies génétiques les plus courantes est l'anémie falciforme. Les personnes qui en sont affectées possèdent des globules rouges dont la forme s'altère lorsque la concentration en oxygène baisse. Ces hématies en forme de faux, dites falciformes, éclatent souvent ou bouchent les petits capillaires sanguins, privant les tissus d'oxygène et entraînant chez la personne malade des douleurs d'intensité variable.

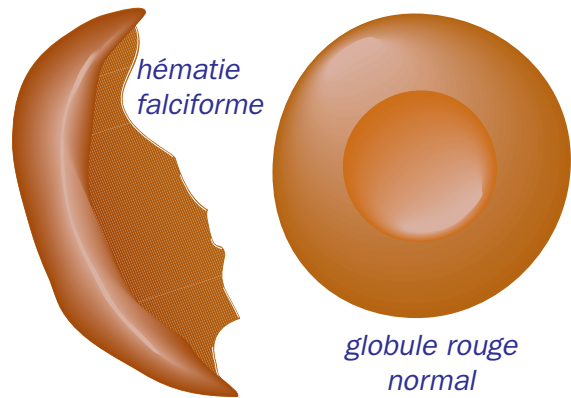
Des complications peuvent survenir, particulièrement pendant l'effort.

En 1949, le chimiste américain Linus Pauling dépista dans la drépanocytose une modification spécifique dans la structure de l'hémoglobine, le pigment rouge transportant l'oxygène dans le sang. Quand il examina la structure moléculaire de l'hémoglobine chez des patients atteints de drépanocytose, Pauling trouva qu'elle était différente de celle de l'hémoglobine "normale".

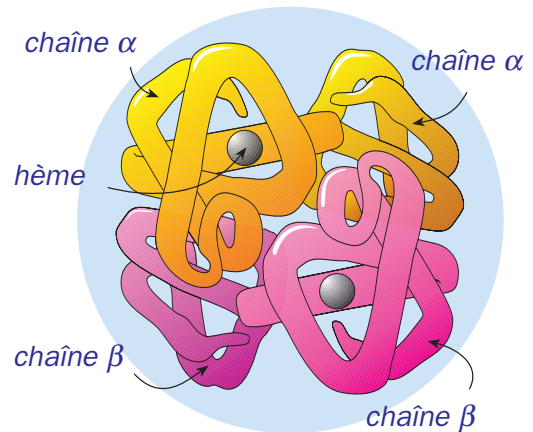
L'hémoglobine chez l'adulte est constituée de deux chaînes d' α -globines, longue chacune de 140 acides aminés, et de deux chaînes de β -globines, chacune de 146 acides aminés.

Dans l'hémoglobine anormale, une seule modification est observée : le remplacement d'un acide aminé, l'acide glutamique (glu) par un autre, la valine (val) en sixième position de la chaîne de β -globine.

Globules rouges



Molécule d'hémoglobine



Protéines - β - globines

Séquence normale d'acides aminés:

val - his - leu - thr - pro - glu - glu

Séquence d'acides aminés d'hématie falciforme:

val - his - leu - thr - pro - val - glu

2. Maladies provoquées par un allèle dominant

Si une maladie dépend d'un allèle dominant, une personne qui hérite d'un seul exemplaire sera malade. Si un des enfants de cette personne reçoit l'allèle défectueux, il héritera aussi de la maladie et la transmettra à sa descendance dans 50% des cas.

Un problème particulier dans les maladies dépendant d'allèles dominants est qu'elles ne se développent que tardivement dans la vie; les parents peuvent alors les transmettre involontairement à leurs enfants.

Tel est le cas de la 'maladie de Huntington', qui se caractérise par le développement progressif de mouvements musculaires involontaires et l'apparition d'une démence, vers la trentaine ou plus tard.... Cette maladie est étudiée en détail plus loin dans ce Module.

3. Maladies liées au sexe

Parmi les 23 paires de chromosomes que possèdent les êtres humains, une paire est liée au sexe de la personne. Les femmes ont deux chromosomes X alors que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y (plus petit). Des recherches récentes ont montré qu'un gène unique sur le chromosome Y détermine le sexe : l'absence de ce gène détermine le sexe féminin. D'autres gènes qui n'ont rien à voir avec le sexe sont aussi portés par les chromosomes X et Y. De tels gènes sont quelquefois appelés 'liés au sexe'.

Les troubles génétiques causés par des anomalies sur le chromosome X, quoique rares, sont plus fréquents chez les hommes. Ils sont souvent appelés X-liés. Par exemple, il existe un allèle responsable du daltonisme porté par le chromosome X. Les femmes sont très rarement affectées par cette anomalie, parce que

l'expression de l'allèle responsable (s'il est présent) est normalement masqué par l'expression de l'allèle normal sur l'autre chromosome X. Les hommes, qui ne possèdent pas de second chromosome X, présentent un risque plus grand d'être daltoniens.

4. Maladies multifactorielles

Les troubles causés par des modifications sur un seul gène sont relativement rares. Les maladies qui apparaissent à cause de l'interaction de nombreux gènes sont beaucoup plus courantes.

La prédiction de l'hérédité de ces maladies et la détermination de l'influence relative de la génétique et des facteurs environnementaux (tels que la fumée, les régimes, le stress, l'exposition à certains produits chimiques) n'en sont qu'à leurs tout débuts. L'espoir cependant est que les individus à risque puissent être identifiés et conseillés afin qu'ils évitent les facteurs environnementaux aggravants. Le problème est que les employeurs, les compagnies d'assurances, qui ne comprennent pas la contribution relative du facteur génétique, peuvent réagir exagérément et discriminer les individus atteints.

Recherche des gènes responsables de maladies

L'analyse de liaison, basée sur le fait que certains caractères ont tendance à être hérités ensemble, permet de localiser sur les chromosomes humains les sites des allèles mutés responsables de certaines maladies héréditaires.

La technique nécessite l'étude de plusieurs générations et d'un grand nombre d'individus et il est donc beaucoup plus difficile de l'appliquer à des humains qu'à des mouches ou à des petits pois. Néanmoins, beaucoup de gènes ont été localisés de cette façon et leur séquence d'ADN déterminée. Ceci a rendu possible la fabrication de 'sondes géniques' (petits fragments d'ADN qui s'apparient spécifiquement à des portions complémentaires d'ADN), ce qui permet l'identification des individus porteurs de gènes altérés.

Beaucoup d'autres gènes responsables de maladies n'ont pas encore été isolés ; ils ont été cartographiés par leur localisation approximative sur un chromo-



Quelques unes des 4000 anomalies génétiques connues. Les caractéristiques mendéliennes (récessives, dominantes et X-liés) déterminent un mode de transmission héréditaire clair, alors qu'il est moins facile, voire impossible, de prédire l'apparition des maladies sporadiques et multifactorielles.

Mode d'hérédité	Maladie	Principaux troubles	Périodes d'apparition des symptômes
Sporadique	Syndrome de Down	Retards mentaux	Naissance
	Syndrome de Klienefelter	Défaut dans la différenciation sexuelle	Naissance
Autosomique récessif	Mucoviscidose	Large gamme de complications dues à des sécrétions de mucus, surtout dans les poumons et le système digestif	1 - 2 ans
	Phénylcétonurie	Retards mentaux	Naissance
	Drépanocytose (anémie falciforme)	Anémie chronique/infections /crises douloureuses ou hémolytiques	Dès 6 mois
	Maladie de Tay-Sachs Thalassémie	Cécité/surdité/paralysie/attaques Anémie sévère, déformation du squelette	3 - 6 mois Dès 6 mois
Autosomique dominant	Hypercholestérolémie familiale	Taux de cholestérol élevé entraînant une maladie coronarienne précoce	20 - 30 ans
	Maladie de Huntington	Mouvements involontaires, démence	35 - 45 ans
	Maladie polykystique des reins	Kystes dans le foie, la rate, les reins, le pancréas	40 - 60 ans
X-lié	Hémophilie	Défaut de coagulation du sang. Contusions et saignement excessif après blessure	Dès 1 an
	Dystrophie musculaire de Duchenne	Atrophie musculaire	1 - 3 ans
	Syndrome de Lesch-Nyhan	Retards mentaux, automutilation	Naissance
Multifactorielle (souvent avec une forte contribution génétique)	Asthme	Difficultés respiratoires	Naissance
	Maladie coronarienne	Rétrécissement des artères pouvant conduire à une défaillance cardiaque	Age mûr

some. Ces gènes peuvent aussi être identifiés à l'aide de sondes géniques, mais avec moins de certitude. Un succès récent concerne la maladie de Huntington, une affection grave qui apparaît normalement entre 30 et 50 ans et qui entraîne des mouvements non coordonnés des membres, une dégénérescence mentale et la mort. En 1983, Jim Gusella et ses collègues du 'Massachusetts General Hospital' à Boston, ont identifié un gène marqueur proche de l'allèle responsable de la maladie de Huntington sur le chromosome 4. Puis, en 1993, après une décennie de recherches laborieuses, ces chercheurs associés à d'autres équipes américaines et à des chercheurs de la Faculté de Médecine de l'Université du Pays de Galles ont déterminé sa position exacte.

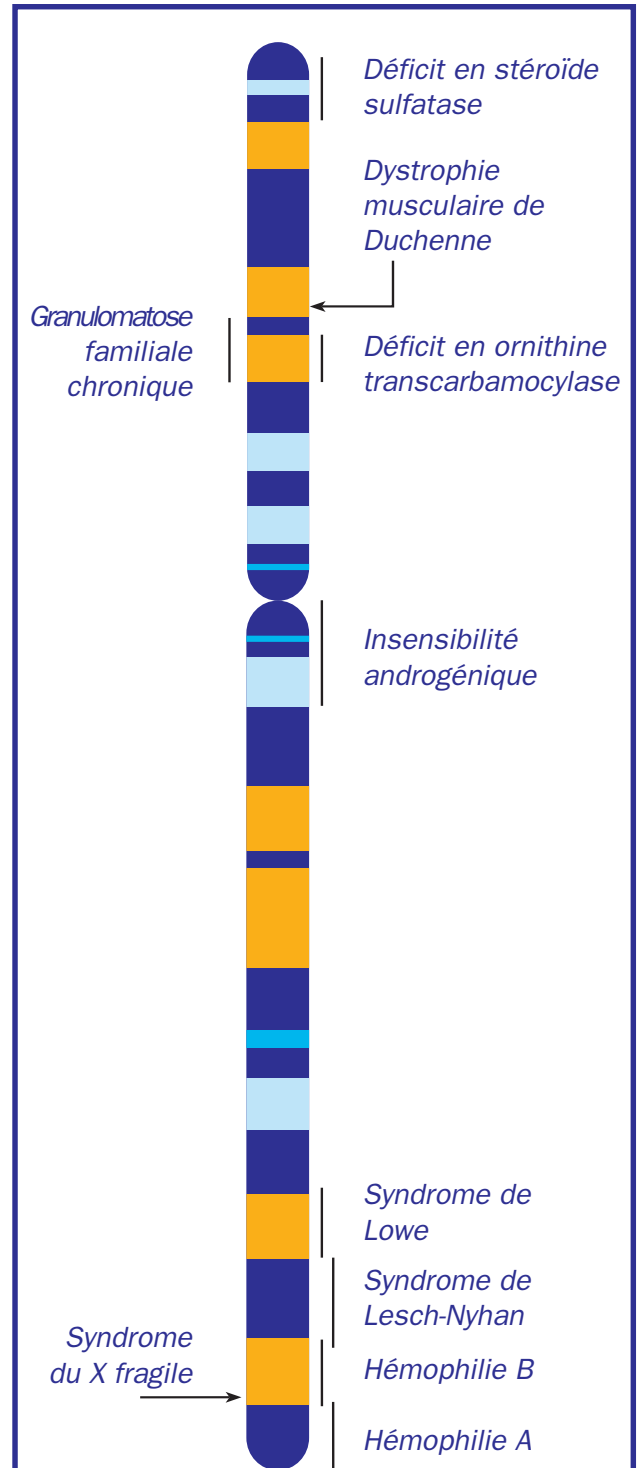
Ces avancées majeures, si elles ont facilité le dépistage de la maladie, créent pourtant un dilemme. Dans le passé, les enfants d'une personne développant cette maladie qui avaient 50% de risque de la développer aussi, devaient attendre l'âge mûr pour savoir si elle était atteinte. Maintenant, ils peuvent choisir d'être dépistés mais alors ils doivent être capables de supporter les résultats du test, qui s'ils sont positifs, les mettront face à l'horrible maladie qui les frappera plus tard dans la vie.

Comme la maladie de Huntington, bien d'autres maladies génétiques sont graves et entraînent des souffrances qui ne peuvent être guéries ou même traitées. L'identification des gènes concernés augmentent les chances pour les scientifiques de découvrir les causes exactes de la maladie par la détermination de la protéine sous la dépendance du gène et de ses effets. Cela facilite également le développement des tests de dépistage, qu'ils soient appliqués aux fœtus, aux embryons 'en éprouvette', ou aux adultes.

Dépistage et consultation génétique

Le dépistage génétique identifie les individus qui portent des allèles pouvant être responsables de l'apparition d'une maladie. Les consultations génétiques fournissent aux individus et aux couples des conseils sur les maladies, les risques d'avoir des enfants qui seront affectés, la gravité des troubles et les options possibles. Ceci permet à ces éventuels futurs parents de prendre la décision en toute connaissance de cause, d'avoir ou de ne pas avoir d'enfants, de réduire le risque d'avoir des enfants malades en utilisant des dons d'ovules ou de sperme, ou de procréer normalement mais en pouvant interrompre la grossesse si les tests prénataux montrent que le fœtus est atteint.

Parmi les questions liées au dépistage, au test prénatal, au conseil, il en est plusieurs de fondamentales. Qui devra être dépisté, quand, et pour quelles maladies ? Quels soutiens éducatifs sont nécessaires pour que toutes les personnes concernées comprennent bien les résultats des tests et leurs implications ? Un problème supplémentaire se pose : les anomalies génétiques pouvant aussi affecter les membres de la famille de l'individu touché, il n'est pas toujours facile de respecter les règles habituelles du secret médical.

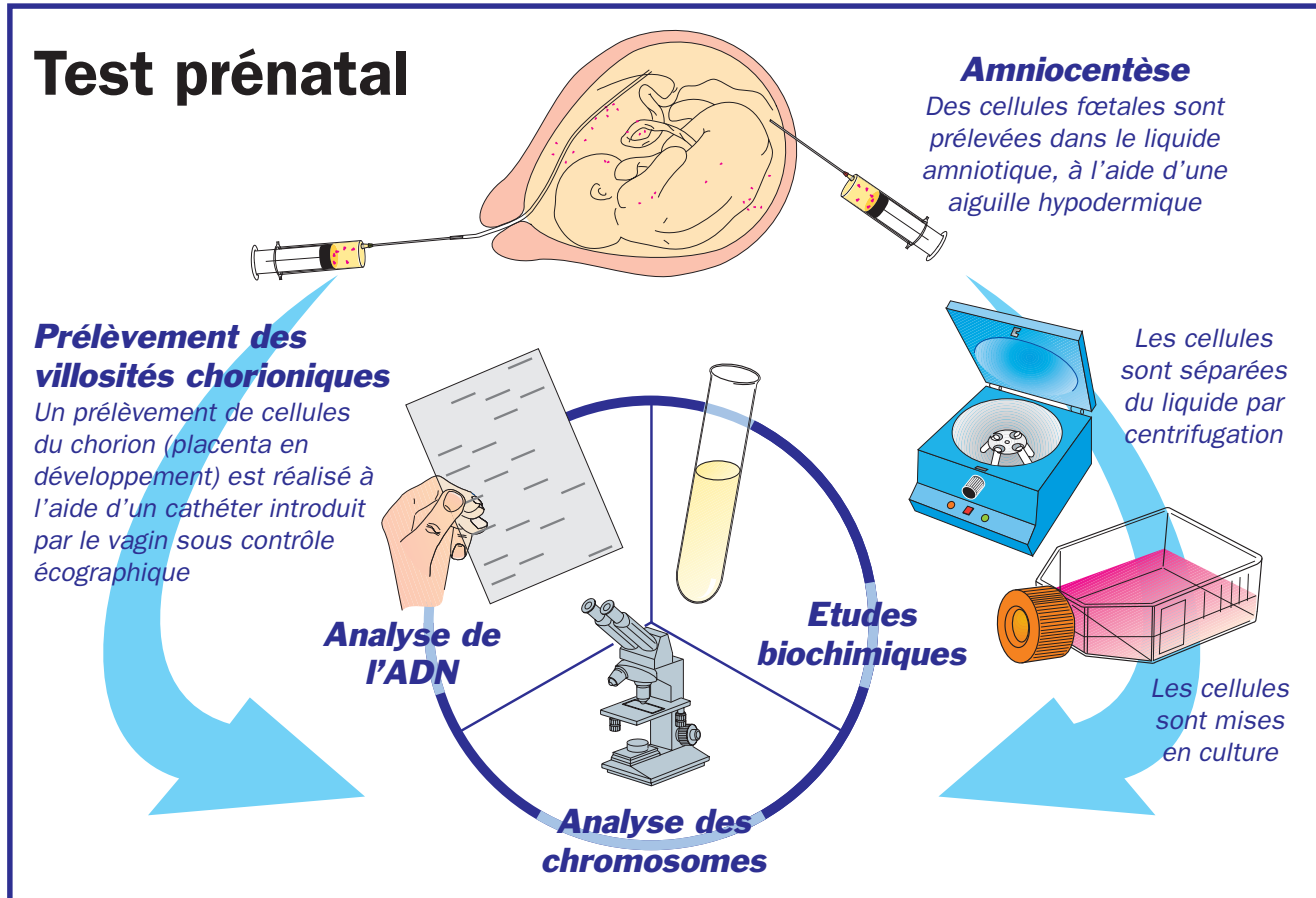


'Carte génétique' d'un chromosome X humain, montrant les positions relatives de quelques gènes parmi les 350 qui peuvent entraîner des troubles variés.

La longueur des traits verticaux reflète le degré de précision avec lequel l'emplacement du gène est connu.

Les bandes résultent de la fixation différentielle de différentes colorations utilisées pour rendre le chromosome visible.

Test prénatal



Dépistage en début de grossesse

Actuellement, il y a deux façons de traiter le problème des maladies génétiques. La première (qui réduit les souffrances liées à des maladies comme la mucoviscidose) est de localiser le gène responsable de la maladie, ou au moins un marqueur génétique étroitement lié, de dépister ce gène dans les cellules fœtales en début de grossesse, et d'éviter la maladie en interrompant la grossesse. La deuxième est de dépister les anomalies génétiques chez les embryons produits en dehors du corps humain afin d'identifier la présence du gène ou du marqueur génétique pour implanter un embryon qui ne porte pas d'allèle défectueux.

Un diagnostic prénatal est normalement proposé lorsqu'une famille a dans ses antécédents une maladie causée par un seul gène ou par une anomalie chromosomique, ou lorsqu'un couple a déjà un enfant malade, ou encore quand les parents sont relativement âgés (et ont donc plus de risque d'avoir un enfant trisomique). Les résultats du diagnostic peuvent, ou rassurer les parents, ou leur donner des informations leur permettant de prendre une décision.

L'amniocentèse est effectuée à partir de la 10^{ème} semaine de gestation. Une petite quantité de liquide amniotique est prélevée avec une aiguille dans la cavité amniotique, les cellules amniotiques (éliminées par la peau du fœtus) sont mises en culture et leurs

chromosomes examinés pour confirmer ou exclure des maladies telles que la trisomie 21 (ou syndrome de Down).

Le prélèvement des villosités chorioniques pratiqué depuis peu, a le même but. Les villosités chorioniques proviennent du placenta en développement, et sont prélevées avec une aiguille. La plupart des centres de dépistage effectuent des prélèvements de villosités chorioniques après 10 semaines. Comme les cellules sont dérivées d'un ovocyte fécondé, elles sont presque toujours un bon indicateur de la constitution génétique du fœtus. Mais les deux techniques ont l'inconvénient d'augmenter légèrement le taux d'avortement spontané.

La coeliocentèse, dont a rendu compte en 1993 une équipe du King's College School of Medicine and Dentistry de Londres, est prometteuse pour réaliser un dépistage avant 10 semaines. Dans ce procédé, les cellules sont prélevées dans la cavité coelomique qui entoure la poche amniotique. Cette nouvelle technique, bien que relativement peu utilisée jusqu'ici, semble présenter beaucoup moins de risques pour la sécurité de l'enfant à naître que l'amniocentèse ou le prélèvement des villosités chorioniques.

Le sexe du fœtus peut être déterminé par ces méthodes. Bien que les parents puissent exploiter les résultats pour choisir le sexe de leur enfant sans

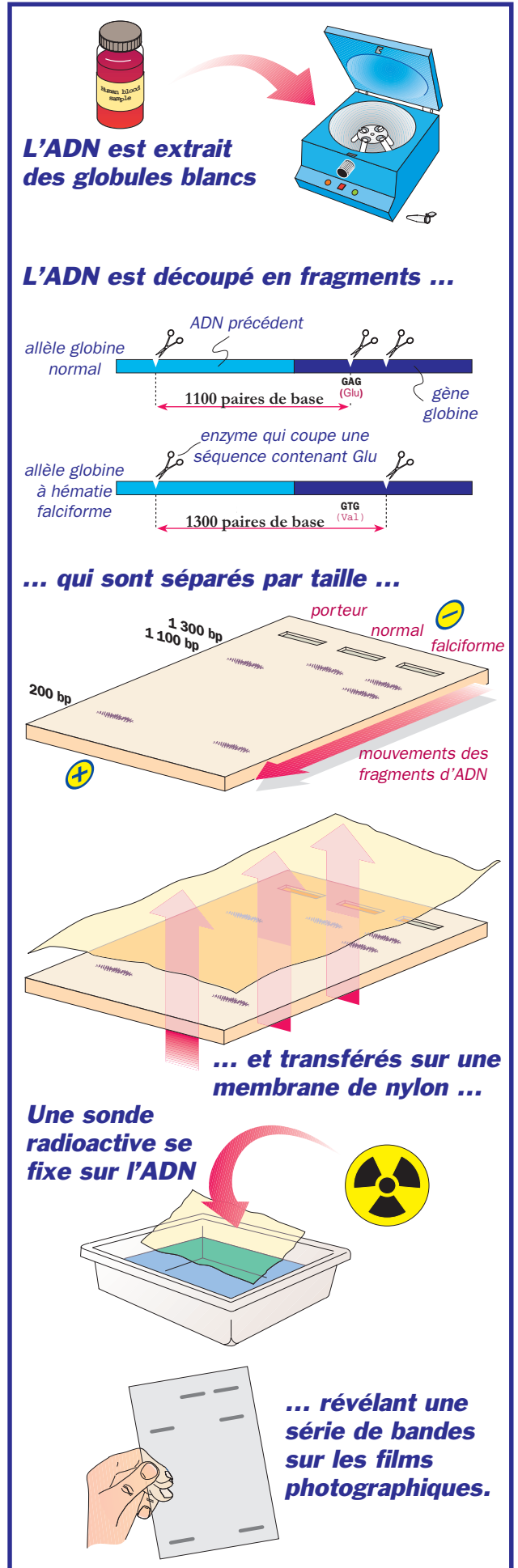
raison médicale, le but principal de ces méthodes est une aide à la prise de décision lorsque la mère est susceptible de donner naissance à un enfant affecté par une maladie déterminée par un des chromosomes sexuels. Dans certaines maladies dues à des gènes portés par le chromosome X, la connaissance du sexe du fœtus est utile lorsqu'un test plus spécifique n'est pas disponible.

Dépistage des anomalies de l'hémoglobine

L'Organisation Mondiale de la Santé prédit que vers l'an 2000, 7% de la population mondiale sera porteuse de gènes entraînant les hémoglobinopathies les plus importantes. Ce sont des maladies graves, causées par la défaillance de l'hémoglobine des globules rouges pour transporter de façon normale l'oxygène aux tissus. Ce sont les plus courantes des maladies génétiques humaines. Comme il n'existe aucun traitement satisfaisant, le diagnostic prénatal et la détection des porteurs resteront les principaux moyens pour combattre ces anomalies dans un avenir proche. Dans certains cas, comme celui de l'anémie falciforme, un défaut dans la structure de la molécule d'hémoglobine est responsable. Par contre, les thalassémies surviennent quand une ou plusieurs des quatre chaînes de globines qui constituent la molécule sont produites à un taux réduit conduisant à un déséquilibre dans leurs proportions. On a trouvé plus de 90 mutations différentes provoquant la β -thalassémie.

Le Southern Blot (du nom de son inventeur Ed Southern) est un test simple de diagnostic d'une maladie telle que l'anémie falciforme. L'ADN est d'abord extrait des globules blancs du patient. Il est ensuite mis en présence d'un enzyme qui reconnaît le site codant pour l'acide glutamique (glu), présent dans l'hémoglobine normale, mais remplacé par la valine (val) dans l'hémoglobine des hématies falciformes. Les différents fragments d'ADN ainsi obtenus sont séparés selon leur taille et traités avec une sonde du gène normal.

Si l'hémoglobine du patient est normale, l'enzyme coupe l'ADN en deux fragments, chacun contenant une partie du gène. La sonde ADN se fixe sur chacun d'entre eux, et comme la sonde est légèrement radioactive, les deux fragments peuvent être détectés par l'apparition de deux bandes noires sur un film photographique. Si l'hémoglobine est du type « cellule falciforme », elle n'est pas coupée par l'enzyme et une seule bande noire apparaît.



Des progrès considérables ont été faits récemment dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Sir David Weatherall et ses collègues de l'hôpital John Radcliffe à Oxford ont été les pionniers de la plupart des travaux accomplis dans ce domaine. Ces avancées dans le diagnostic génétique ont fait suite aux premières techniques qui identifiaient les formes anormales de l'hémoglobine dans les globules rouges obtenus en introduisant une aiguille dans le placenta ou le cordon ombilical. Bien que ces méthodes aient été efficaces (en Grèce, par exemple, leur utilisation a abouti à une forte chute du taux de naissance d'enfants affectés par la b-thalassémie), elles ne pouvaient être utilisées que très tard dans le second trimestre de la grossesse.

En se focalisant sur les gènes, plutôt que sur les molécules d'hémoglobines qu'ils produisent, de nouvelles méthodes ont pu être utilisées avant que les globules soient disponibles pour le prélèvement. Les premiers progrès importants remontent à la fin des années 70 avec l'utilisation de l'amniocentèse au début du deuxième trimestre de grossesse. Ensuite, les premiers diagnostics d'ADN dans les villosités chorioniques, effectués à la fin du premier trimestre de grossesse, ont été réalisés au début des années 80. Dans certains cas, quand une sonde spécifique est disponible, le diagnostic prénatal est relativement simple. Dans d'autres cas, des méthodes plus complexes doivent être utilisées.

Mise en évidence du gène de la mucoviscidose

En 1989, des chercheurs de l'Hôpital des Enfants Malades de Toronto et des universités de Toronto et du Michigan firent savoir qu'ils avaient localisé le gène mutant responsable de la mucoviscidose (fibrose kystique: FK). Ce fut un véritable triomphe pour Lap-Chee Tsui et ses collègues qui avaient utilisé des techniques élégantes, mais néanmoins laborieuses. En commençant par étudier les membres de familles atteintes par cette maladie, ils situèrent en 1985 le gène sur le chromosome 7 en utilisant l'analyse de liaison, et ensuite ils localisèrent avec une extrême précision le gène lui-même.

La découverte de Toronto conduisit très vite au développement d'une sonde génétique spécifique de la mutation FK. En plus de son utilisation chez les familles affectées, celle-ci semblait pouvoir être adoptée rapidement comme base de programme de dépistage dans des populations entières. Ces espoirs s'estompèrent cependant, lorsque le gène mutant, nouvellement identifié, ne fut retrouvé seulement que dans environ les trois quarts des patients atteints de mucoviscidose. Une identification ultérieure d'autres mutations (plus de 450 sont maintenant connues) a permis de dépister de 85 à 95% des porteurs, selon leurs origines raciales et ethniques. Ceci commence à rendre le dépistage de la population envisageable.

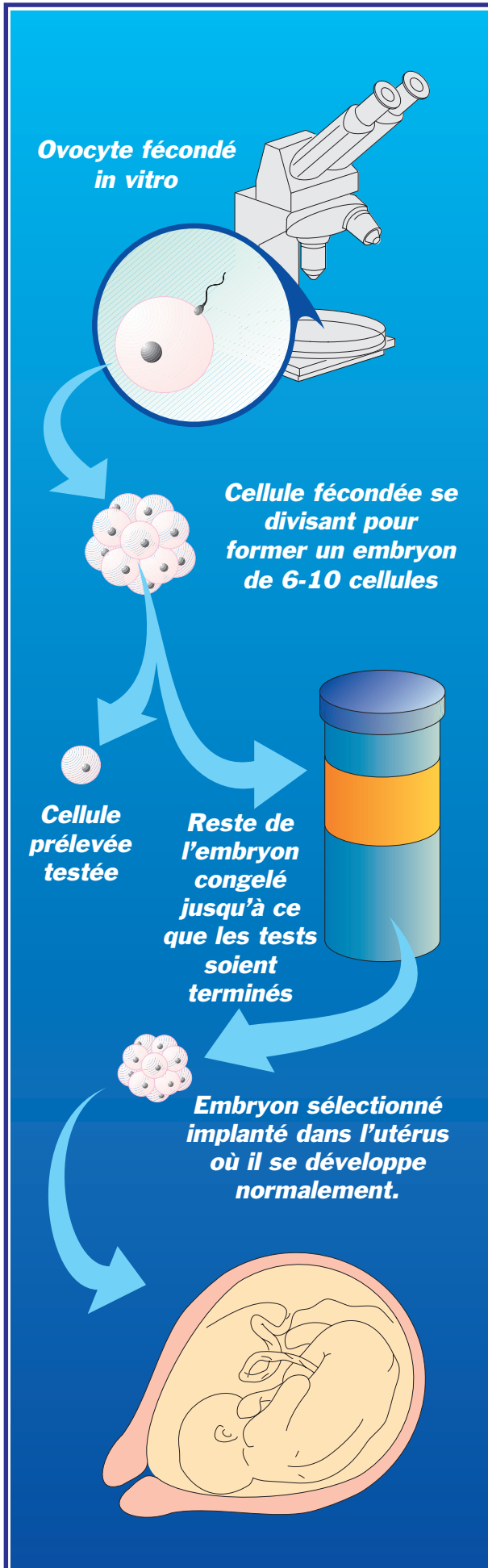
Diagnostic de préimplantation

Récemment, on a étendu le dépistage génétique aux embryons produits par la fécondation 'in vitro' (en ajoutant des spermatozoïdes à des ovocytes développés en laboratoire). Cette méthode de production d'embryons a été développée à l'origine pour permettre à certains couples stériles d'avoir des 'bébés-éprouvettes'. Maintenant, un embryon peut être dépisté, être reconnu comme sain et réimplanté chez la femme, qui est alors assurée que sa grossesse sera exempte de risques pour cette maladie héréditaire.

Dans un premier temps, Robert Winston et ses collègues de Londres firent savoir qu'ils avaient pu prélever des cellules uniques sur de très jeunes embryons (6-10 cellules) et en déterminer le sexe en examinant des marqueurs spécifiques d'ADN sur le chromosome Y. Leur but était d'aider les couples présentant des antécédents de maladies X-liées. Le prélèvement d'une seule cellule n'endommageait pas l'embryon. Bien que cette technique ne puisse pas garantir la naissance d'un garçon sain, elle peut rassurer la mère qui reçoit un embryon féminin. Elle peut aussi éviter des avortements non nécessaires : sans cette technique, pour certaines maladies X-liées, toutes les grossesses d'embryons masculins seraient interrompues après la détermination du sexe par amniocentèse ou par prélèvement des villosités chorioniques, bien que la moitié de celles-ci ne soient pas à risque.

Winston, avec Bob Williamson et d'autres collaborateurs, ont aussi utilisé cette méthode pour dépister la mucoviscidose et la dystrophie musculaire de Duchenne. Ils ont recherché un marqueur génétique proche de la mutation responsable de la mucoviscidose et une partie de la séquence codante pour la dystrophine qui, lorsqu'elle est mutée, cause la dystrophie musculaire de Duchenne. De tels tests devraient faciliter le dépistage d'anomalies autres que celles X-liées (par exemple la mucoviscidose) et ainsi permettre l'implantation d'embryons de sexe masculin non affectés par des caractères X-liés tels que la dystrophie musculaire de Duchenne.

A droite: Diagnostic de préimplantation. Un prélèvement (biopsie) est effectué sur l'embryon au stade 8 cellules. Pendant que les cellules prélevées sont testées, le reste de l'embryon est conservé pour être implanté si les tests montrent qu'il ne présente aucune maladie génétique sérieuse. Comme les cellules d'un tel embryon ne sont pas différenciées, le prélèvement d'une cellule ne le lèse pas, et le développement ultérieur s'effectue normalement.



Principes de la thérapie génique

Jusqu'à une période récente, il était seulement possible de supprimer les symptômes d'une maladie génétique. Seul un faible pourcentage de personnes affectées pouvait mener une vie normale.

La thérapie génique consiste à réparer ou remplacer des gènes responsables de maladie ou à introduire des allèles fonctionnels à la place d'allèles défectueux dans les cellules vivantes. De cette façon, pour la première fois, les médecins espèrent traiter efficacement les maladies héréditaires. Dans plusieurs pays, les gouvernements ont donné leur consentement pour la thérapie génique et, bien que ce travail soit encore à ses débuts, les résultats des premiers essais sont encourageants.

A ce jour, dans tous les tests, les gènes fonctionnels ont été introduits à côté des gènes altérés chez les individus affectés (de ce fait, cette technique est actuellement limitée aux maladies dues à des allèles récessifs). Une des alternatives serait de modifier un gène défectueux pour corriger son message erroné. Bien que ceci apparaisse au moins aussi difficile que de remplacer un gène défectueux, des séquences génétiques ont été ainsi modifiées dans différents types de cellules de mammifères cultivées in vitro.

Quelle que soit la technique adoptée, les allèles fonctionnels doivent être insérés (ou modifiés) dans les cellules des tissus affectés. Il s'agit évidemment d'une perspective beaucoup plus simple pour un tissu tel que le sang ou la moelle épinière, qui peut être prélevé, traité en laboratoire et ré-injecté, que pour des tissus tels que le foie, les poumons ou le cerveau. Dans les traitements pratiqués jusqu'ici, le matériel génétique a été introduit dans les cellules du corps humain avec des virus conçus à cette fin, ou enfermés dans des gouttelettes de graisse appelées liposomes.

Toutes ces thérapies concernaient les cellules du corps de la personne affectée (thérapie génique somatique). Aucune tentative n'a été faite, et aucune autorisation n'a été donnée pour modifier génétiquement des cellules sexuelles (ovocytes et spermatozoïdes) ou de l'embryon (thérapie de la lignée germinale). Des modifications de ce genre pourraient affecter les générations futures. Actuellement, la thérapie de la lignée germinale est considérée comme inacceptable, étant donnée le peu de connaissances sur les conséquences possibles et les risques. Par exemple, il n'est peut-être pas souhaitable d'éliminer le potentiel de porteurs d'allèles altérés de la population, car dans certaines circonstances, ce type d'allèle peut être bénéfique.

Premiers pas de la thérapie génique

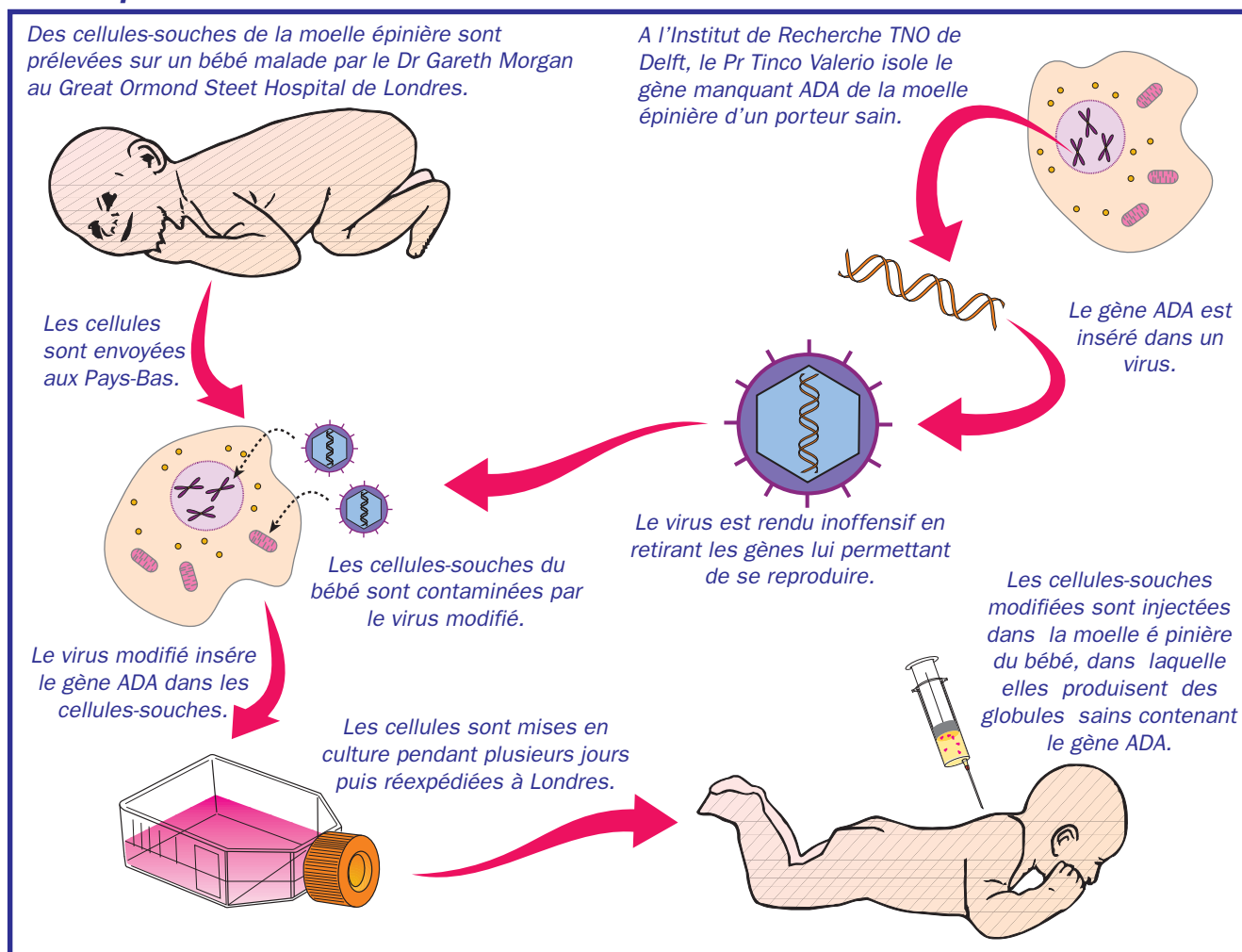
Les premiers pas tangibles de la thérapie génique concernent quatre maladies très différentes. En 1993, des chercheurs d'Oxford et de Cambridge au Royaume Uni firent savoir qu'ils avaient rétabli la fonction normale de cellules de poumons de souris qui avaient développé une mucoviscidose artificiellement provoquée. Ils ont réussi cela en injectant dans les poumons des copies d'un gène appelé CFTR enfermées dans des liposomes (minuscules gouttelettes de graisse). Les liposomes ont fusionné avec les membranes cellulaires de l'animal, permettant à l'ADN de passer dans les cellules et ainsi de corriger l'anomalie. Des essais chez l'homme ont commencé peu de temps après : les symptômes de la mucoviscidose ont été traités avec un certain succès, même si cette thérapie n'a pu apporter de guérison définitive.

Dans un deuxième temps, des chercheurs ont inséré un gène normal dans certains globules blancs prélevés sur un patient atteint d'une déficience

d'adhésion leucocytaire, une maladie génétique rare dont les victimes sont exposées à des infections chroniques pouvant entraîner la mort. En utilisant un virus comme vecteur, ils ont introduit un allèle normal pour compenser l'allèle anormal responsable de la maladie. L'expression de l'allèle a provoqué un comportement normal des cellules. L'espoir existe maintenant de transférer le gène dans des cellules-souches (où sont formés les globules blancs) entraînant la formation d'une nouvelle population de globules blancs normaux.

Une troisième approche a été initiée par French Anderson et ses collègues du National Cancer Institute and National Heart Lung and Blood Institute de Bethesda aux Etats-Unis. Le but à long terme est d'optimiser le traitement du cancer en utilisant les propres globules blancs du patient avec de l'interleukine-2. Il s'agit d'une substance naturelle qui stimule le développement des globules blancs qui attaquent les tissus identifiés comme étrangers. Les chercheurs ont prélevé des globules blancs sur des patients atteints d'un mélanome avancé et ont utilisé

Thérapie génique pour combattre l'immunodéficience combinée sévère (IDCS) réalisée en Italie en 1991 et l'année suivante au Great Ormond Street Hospital de Londres, avec l'aide de l'Institut de Recherche TNO de Delft. Le traitement consiste à remplacer le gène manquant d'un enzyme (ADA). On introduit le gène dans les cellules souches de la moelle épinière, pour que les globules qui en dérivent produisent l'ADA.



ensuite un virus pour introduire dans le noyau des cellules un gène leur conférant une résistance à un antibiotique particulier. Ceci leur permet de contrôler la survie et le comportement des cellules lorsqu'elles sont ré-injectées chez les patients. Cette expérience préliminaire est maintenant prolongée par des essais ayant pour but d'augmenter la capacité des globules blancs à détruire les tumeurs en leur fournissant des gènes surproduisant une protéine 'tueuse' appelée facteur de nécrose tumorale.

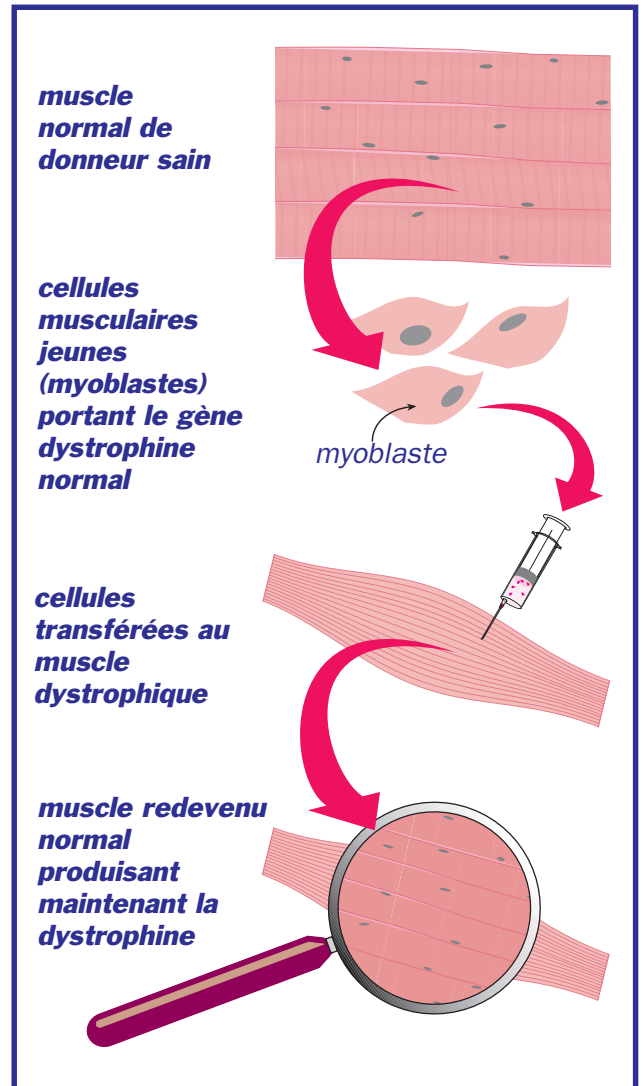
Un quatrième objectif concerne la maladie appelée immunodéficience combinée sévère (IDCS), une maladie rare affectant 40 enfants dans le monde. Dans presque la moitié des cas, le gène de l'enzyme adénosine-désaminase (ADA) est défectueux, empêchant le système immunitaire de défendre le corps contre les microbes envahisseurs. Des essais pour combattre la maladie, en prélevant des globules blancs sur le patient, en introduisant le gène normal codant pour l'enzyme, et enfin en retransfusant les globules, ont commencé aux Etats-Unis en 1990. Un traitement plus avancé, utilisant des cellules-souches modifiées, et de ce fait supprimant la nécessité de transplantations répétées, a commencé en Italie en 1992 et fut repris un an plus tard au Royaume Uni avec la collaboration de médecins néerlandais.

Les cibles potentielles de cette thérapie sont des maladies causées par un seul gène : autres maladies d'immunodéficience, hypercholestérolémie (en remplaçant une protéine réceptrice), hémophilie (facteurs IX et VIII), phénylcétonurie (lorsque l'enzyme phénylalanine-hydroxylase est absente), syndrome de Hurler (impliquant un enzyme appelé a-iduronidase), thalassémies et drépanocytose (pour lesquelles le gène b-globine est défectueux).

Thérapie cellulaire

Pour une maladie donnée, la thérapie cellulaire consiste à injecter des cellules d'un donneur sain sur un site donné chez une personne malade. Les cellules peuvent aussi être prélevées chez une personne affectée par la maladie en question, modifiées génétiquement en culture, et ensuite réintroduites chez cette personne.

En avril 1995, un essai de thérapie cellulaire a été réalisé pour combattre le syndrome de Hurler. Il s'agissait pour les médecins de l'Institut Pasteur de Paris de transplanter une copie d'un gène manquant (codant pour un enzyme) dans des cellules de peau prélevées sur six bébés malades. Les cellules modifiées ont été liées avec du collagène puis réimplantées dans le péritoine (la cavité du corps qui contient les intestins et d'autres organes). L'objectif était que les cellules implantées sécrètent l'a-iduronidase, enzyme en l'absence duquel les bébés souffrent de graves lésions dans les organes, les os, les nerfs et le cerveau et finalement meurent dans la petite enfance.



Comment la thérapie cellulaire pourrait être utilisée pour soulager les symptômes de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), lorsque les cellules ne produisent pas la dystrophine, des cellules musculaires saines pourraient être mises en culture et ensuite réinjectées dans les muscles du patient. Comme les cellules injectées contiennent des exemplaires normaux du gène de la dystrophine, elles produiraient assez de dystrophine pour empêcher une dégénérescence ultérieure des fibres musculaires. Ce type de traitement peut s'avérer être la seule voie pour soigner la maladie musculaire de Duchenne dans un futur proche, étant donné que le gène de la dystrophine est de trop grande taille pour être transplanté par les techniques génétiques actuelles. La thérapie cellulaire pourrait aussi permettre de traiter des maladies telles que le cancer et le SIDA, ainsi que d'autres maladies chroniques comme le diabète.

Utilisation de ces matériaux



Cette activité comprend un jeu de rôle et a pour but d'informer les élèves sur trois maladies génétiques graves (la mucoviscidose, la dystrophie musculaire de Duchenne et la maladie de Huntington).

Les enfants tiennent le rôle de parents potentiellement porteurs de maladies héréditaires. En tant que parents, ils doivent prendre des décisions importantes, d'un commun accord. Les élèves doivent prendre des décisions en toute connaissance de cause sur plusieurs questions: avoir des enfants, pratiquer un diagnostic prénatal, interrompre la grossesse et faire des choix parmi ceux qui sont actuellement possibles.

Cet exercice peut leur faire comprendre que les développements scientifiques doivent être considérés d'un point de vue social, éthique et politique. Il devrait aider les élèves à apprendre davantage, à prendre conscience des attitudes et des valeurs auxquelles eux et les autres adhèrent, à développer leurs aptitudes à la communication et leur assurance.

Cette activité peut être modifiée suivant la quantité d'informations qu'il est nécessaire d'apporter aux élèves. Les enseignants peuvent souhaiter ajouter ou remplacer les maladies génétiques mentionnées dans ce Module par d'autres qu'ils considèrent plus appropriées pour leurs élèves, comme, par exemple, l'anémie falciforme.

Traiter les questions sensibles

Il serait souhaitable pour les enseignants de savoir si un élève de la classe ou de leurs proches est atteint par une maladie génétique grave avant de commencer le travail sur ce Module. Ceci doit être fait avec tact et sensibilité.

Il est possible de demander aux élèves si l'un d'entre eux est familier avec les maladies héréditaires mentionnées dans ce modèle. Il est aussi possible d'utiliser le questionnaire du Module, les réponses pourront indiquer si l'un d'entre eux est affecté personnellement. Il

faudra alors décider s'il faut discuter ou non de ces maladies, et en tout état de cause procéder avec prudence et sensibilité.

Certains élèves peuvent souhaiter parler confidentiellement des maladies héréditaires affectant des personnes qu'ils connaissent. Des groupes peuvent avoir besoin d'être guidés pour créer une atmosphère de confiance et non pas de jugement.

Buts

Faciliter la prise de conscience des enseignants et de leurs élèves:

- sur la nature et les effets de certaines maladies héréditaires;
- sur les nouvelles technologies permettant la localisation des gènes impliqués, les tests prénataux et le dépistage des individus porteurs;
- sur certaines questions qui se posent au sujet des développements de la génétique humaine.

Préparation

Les élèves peuvent étudier à l'avance les *informations* sur les trois maladies génétiques décrites dans ce Module.

Les enseignants se préparent à apporter des explications (ou des compléments d'informations) et à répondre aux questions qui peuvent se poser pendant cette activité. Les enseignants doivent être conscients que les élèves ou leurs parents peuvent être eux-mêmes affectés par les maladies décrites (voir plus haut).

Organisation

Un minimum de 60 minutes devrait être consacré à cette activité (en plus du travail de préparation).

Matériaux requis pour chaque classe

- Des *cartes génétiques* en nombre suffisant pour tous les élèves photocopiées à partir du document original inclus dans ce Module. Il faut prévoir des paires de cartes, pour l'homme et la femme de chaque couple constitué.
- Des *fiches de travail* et *d'informations* pour chaque élève photocopiées à partir des originaux présents dans ce Module.

Matériaux optionnels

- Une documentation de base relative à ce Module.
- Des ressources provenant d'associations (voir *Annexe 3*).
- S'ils sont disponibles, des enregistrements vidéo expliquant la mucoviscidose, la dystrophie musculaire de Duchenne et la maladie de Huntington peuvent s'avérer utiles.

Description résumée du protocole

1. Réaliser la préparation nécessaire.
2. Distribuer les *cartes génétiques* à chacun. Organiser le travail en binômes.
3. Distribuer la *fiche de travail 1*.
4. Distribuer les *informations* et tout autre document qui vous paraît nécessaire.
5. Distribuer la *fiche de travail 2*.
6. Présenter des enregistrements vidéo s'ils sont adaptés et disponibles.

Prolongement éventuel

Pour des étudiants en biologie, les données sur la génétique et la technologie de l'ADN mentionnées peuvent être développées en relation avec d'autres parties du programme. (La documentation sur ce Module peut être alors utile).

Description du protocole

Les *cartes génétiques* doivent être photocopiées sur des cartes de couleur : les cartes 1 en bleu, les cartes 2 en rose, les cartes 3 en vert. Chaque carte mentionne si elle concerne un homme ou une femme, et précise sa prédisposition concernant trois maladies génétiques graves.

Chaque participant choisit une carte au hasard dans un paquet bien mélangé (il faut s'assurer que le nombre exact de cartes se trouve dans le paquet en paires adéquates). On peut faire en sorte que les femmes reçoivent des cartes concernant des 'femmes' et les hommes des cartes concernant des 'hommes', mais ce n'est pas toujours possible ou nécessaire.

On invite les participants à trouver un époux ou une épouse, c'est-à-dire quelqu'un qui possède une carte de la même couleur (et du même numéro) que le leur, mais de sexe opposé.

Une fois les 'parents' réunis, on leur distribue la **fiche de travail 1**. Cette dernière leur demande d'examiner et de comparer leurs cartes pour

savoir s'ils sont 'à risque'.

N.B. : les cartes ont été conçues de telle façon que chaque 'couple' présente le risque d'avoir des enfants malades. La carte 1 concerne la mucoviscidose, la 2 la dystrophie musculaire de Duchenne et la 3 la maladie de Huntington. On a choisi ces maladies pour représenter les différents cas d'hérédité et pour soulever des questions variées sur les maladies génétiques.

On mentionne aux participants que des *informations* sur les maladies sont à leur disposition pour pouvoir répondre aux questions des fiches de travail.

Les cartes

Il existe des cartes décrivant les caractéristiques des *hommes* et des *femmes*.

Paire n°1 - Cartes bleues - M : Mucoviscidose

Paire n°2 - Cartes roses - DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne

Paire n°3 - Cartes vertes - MD : Maladie de Huntington

Fiche de travail 1

Le couple doit déterminer la maladie génétique dont leurs enfants pourraient souffrir et la possibilité d'une transmission héréditaire.

Mucoviscidose

Les enfants risquent d'être affectés seulement si les deux parents sont porteurs.

Dystrophie musculaire de Duchenne

Si la mère est porteuse, il y a des risques que les fils soient affectés.

Maladie de Huntington

Si l'un des parents est affecté, les enfants risquent de développer la maladie.

Fiche de travail 2

Lorsque les 'parents' Photocopiez ces cartes sur des feuilles de couleur pour les utiliser dans le jeu de rôle. Chaque participant aura besoin d'une carte.

ont identifié le risque d'avoir des enfants qui peuvent souffrir de l'une de ces maladies génétiques, on leur demande de prendre un certain nombre de décisions. L'enseignant devra essayer d'éviter de prendre une décision à la place des 'parents'. Au contraire, l'enseignant devra essayer d'adopter un rôle de conseiller, c'est-à-dire fournir les informations requises.

Il faut inciter les élèves à bien réfléchir à ces problèmes et à noter les raisons de leurs décisions, en utilisant les informations disponibles.

Décision 1

Si un couple choisit, à ce stade, de ne pas avoir d'enfants, il passe quand même à la question 2. Les *informations* contenues dans ce Module devraient les aider.

Décision 2

Les 'parents' doivent alors discuter de toutes les possibilités et les classer. Cette activité les encourage à s'informer et à penser avec circonspection à la ligne de conduite à suivre.

Chaque enseignant doit résister à la tentation d'émettre des jugements de valeur. Il faut au contraire encourager les 'parents' à prendre leurs propres décisions.

Décision 3

La troisième décision à prendre par les 'parents' est de savoir s'ils demanderont un diagnostic prénatal. Même s'ils décident de ne pas faire ce test, ils doivent continuer l'exercice en prétendant qu'ils sont d'accord pour ce test. On leur annonce que le test est positif. Ils doivent

alors décider ce qu'ils vont faire ensuite, en considérant toutes les possibilités avec prudence. Même s'ils décident l'avortement, ils doivent considérer toutes les autres possibilités et les classer par ordre de préférence.

Finalement, les 'parents' doivent s'interroger sur d'autres maladies génétiques ou des affections moins graves et vérifier si leurs décisions diffèrent alors de celles qu'ils ont prises à propos des graves maladies considérées précédemment. Les 'parents' sont encouragés à écrire les raisons de leurs décisions.

Les 'parents' doivent continuellement respecter une mutuelle confidentialité.

Si l'on dispose de plus de temps, ou si des 'parents' ont réalisé l'exercice plus rapidement que les autres, on leur donne l'opportunité d'étudier l'une ou les deux autres maladies en leur donnant un autre jeu de cartes et des feuilles de travail.

Essayez d'accorder suffisamment de temps à la discussion avec chaque groupe de 'parents'. Lorsque tout marche très bien, ce Module stimule la discussion sur les recherches sur l'embryon, les mères porteuses, les problèmes associés à l'utilisation d'une plus grande gamme de tests de diagnostic, et sur les individus qui pourraient être considérés comme 'anormaux' étant donné le nombre croissant de sondes disponibles.

Il est conseillé d'effectuer une mise en commun, même très courte, pour conclure.

Photocopiez ces cartes sur des feuilles de couleur pour les utiliser dans le jeu de rôle. Chaque participant aura besoin d'une carte.



Carte 1: HOMME	
M	PORTEUR
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 1: FEMME	
M	PORTEUSE
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 1: HOMME	
M	PORTEUR
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 1: FEMME	
M	PORTEUSE
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 1: HOMME	
M	PORTEUR
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 1: FEMME	
M	PORTEUSE
DMD	NORMAL
MD	NORMAL

Photocopiez ces cartes sur des feuilles de couleur pour les utiliser dans le jeu de rôle. Chaque participant aura besoin d'une carte.



Carte 2: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 2: FEMME	
M	NORMAL
DMD	PORTEUSE
MD	NORMAL



Carte 2: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 2: FEMME	
M	NORMAL
DMD	PORTEUSE
MD	NORMAL



Carte 2: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 2: FEMME	
M	NORMAL
DMD	PORTEUSE
MD	NORMAL

Photocopiez ces cartes sur des feuilles de couleur pour les utiliser dans le jeu de rôle. Chaque participant aura besoin d'une carte.



Carte 3: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	AFFECTÉ



Carte 3: FEMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 3: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	AFFECTÉ



Carte 3: FEMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Carte 3: HOMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	AFFECTÉ



Carte 3: FEMME	
M	NORMAL
DMD	NORMAL
MD	NORMAL



Mucoviscidose

MODULE
4

European Initiative for Biotechnology Education

INFORMATIONS

La mucoviscidose (ou fibrose kystique: la mucoviscidose) est une maladie héréditaire grave qui affecte principalement les poumons et le système digestif, donnant lieu à des infections pulmonaires chroniques et à une mauvaise absorption des aliments. C'est une des anomalies génétiques les plus courantes chez les européens.



Fréquence

Au Royaume Uni, une naissance sur deux mille est affectée par la mucoviscidose, ce qui signifie que cinq bébés naissent chaque semaine avec cette maladie. Environ 6 000 personnes au Royaume Uni ont la mucoviscidose. En moyenne, au Royaume Uni, trois personnes meurent chaque semaine de la mucoviscidose.

Symptômes

Toutes les personnes ne sont pas affectées au même degré; certains symptômes sont moins graves que d'autres. La mucoviscidose entraîne la formation d'un mucus épais et visqueux produit dans les bronches. Il devient donc difficile de tousser, si bien que surviennent des infections pulmonaires comme la pneumonie. Chaque infection lèse les poumons et la santé se détériore. Une vigoureuse kinésithérapie des poumons (pour éliminer le mucus) et un traitement antibiotique permettent de contrôler les infections.

Le pancréas est obstrué par des sécrétions visqueuses ce qui l'empêche de produire les quantités nécessaires de sucs digestifs. Ceci entraîne à une diarrhée chronique, une moindre prise de poids et se traduit globalement par une santé déficiente. Les hommes deviennent stériles à cause de sécrétions anormales de mucus dans le canal déférent. La perte des ions chlorure par la sueur peut être suffisamment grave pour entraîner un coup de chaleur par temps chaud.

Base héréditaire

Cette maladie est due à un gène qui fut localisé sur le chromosome 7 en 1985. Une protéine codée par ce gène règle les mouvements d'entrée et de sortie des ions chlorure dans les cellules. Une forme altérée de cette protéine ne fonctionne pas correctement et les

sécrétions produites sont plus épaisses et plus visqueuses que la normale. Si vous possédez un allèle défectueux et un allèle normal, vous restez en bonne santé mais vous êtes porteur. Environ une personne sur 25 d'origine européenne est porteuse de l'allèle défectueux responsable de la mucoviscidose.

Si les deux parents sont porteurs et que chacun apporte un allèle FK, leur enfant aura la mucoviscidose. Si l'un des parents apporte un allèle normal et l'autre parent l'allèle FK, l'enfant, tout comme ses parents, sera porteur mais ne manifestera aucun symptôme de cette maladie.

A chaque fois que deux porteurs d'un allèle FK ont un bébé, il existe en moyenne un risque sur 4 que le bébé ait la mucoviscidose; celui d'être porteur est de 2 sur 4 et la chance d'être indemne est de 1 sur 4. Ces risques sont les mêmes pour chaque grossesse. Ils ne changent pas en fonction du nombre de grossesses. La mucoviscidose affecte les filles et les garçons dans les mêmes proportions.

Premiers symptômes

On effectue une prise de sang sur tous les bébés dans la première semaine après la naissance. On recherche dans le sang les signes de plusieurs maladies qui, dans certains cas, comprendront la mucoviscidose.

Un bébé sur 10 qui naît avec la mucoviscidose est très malade les premiers jours après la naissance et présente des occlusions intestinales. Si le test laisse supposer qu'il a la mucoviscidose, on pratique alors un test de sueur. Dans les années 50, on s'est en effet aperçu que les enfants atteints de mucoviscidose avaient un taux de sel dans la sueur plus élevé que la normale, donc le test de sueur sert à mesurer la quantité de sel présente dans la sueur du bébé. Si le niveau de sel est très élevé, l'enfant est atteint de mucoviscidose.

Les autres premiers symptômes sont: une toux gênante, des infections pulmonaires répétées, une diarrhée prolongée et une moindre prise de poids.

Cause

En 1989, le gène FK a été identifié. Un grand nombre de mutations (environ 450 sont connues)

peuvent se produire. Elles altèrent la structure d'une grosse protéine appelée Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) qui transporte les ions chlorure à travers la membrane des cellules revêtant les poumons et le tube digestif. La protéine altérée n'accomplit pas son rôle correctement, de telle sorte que davantage d'ions chlorure sont sécrétés.

Tests prédictifs

Pour la plupart des porteurs de mucoviscidose, la cause est la même: une mutation appelée: F508. Il est maintenant possible de suivre la mutation FK dans les familles. Un test a été mis au point pour identifier qui est porteur, ou pour réaliser un diagnostic prénatal. Celui-ci est normalement effectué pendant le premier tiers de la grossesse (le premier trimestre) c'est-à-dire entre la dixième et la douzième semaine de grossesse en prélevant un échantillon de villosités chroniques. Un petit prélèvement du placenta en développement est effectué et envoyé en laboratoire pour analyse. Les résultats sont alors comparés avec ceux des parents. Si le tissu du fœtus possède seulement des allèles FK, l'enfant alors naîtra atteint de mucoviscidose. La plupart des diagnostics prénataux ont été effectués sur des couples ayant déjà un enfant malade.

Premiers soins

Le but est de conserver les poumons aussi sains que possible. La kinésithérapie aide à faire disparaître le mucus visqueux des poumons, ainsi que les exercices physiques réguliers. La kinésithérapie est normalement pratiquée deux fois par jour. Les infections pulmonaires sont alors prévenues au mieux. Si elles se développent, elles sont traitées aux antibiotiques. Quand les enfants grandissent, les

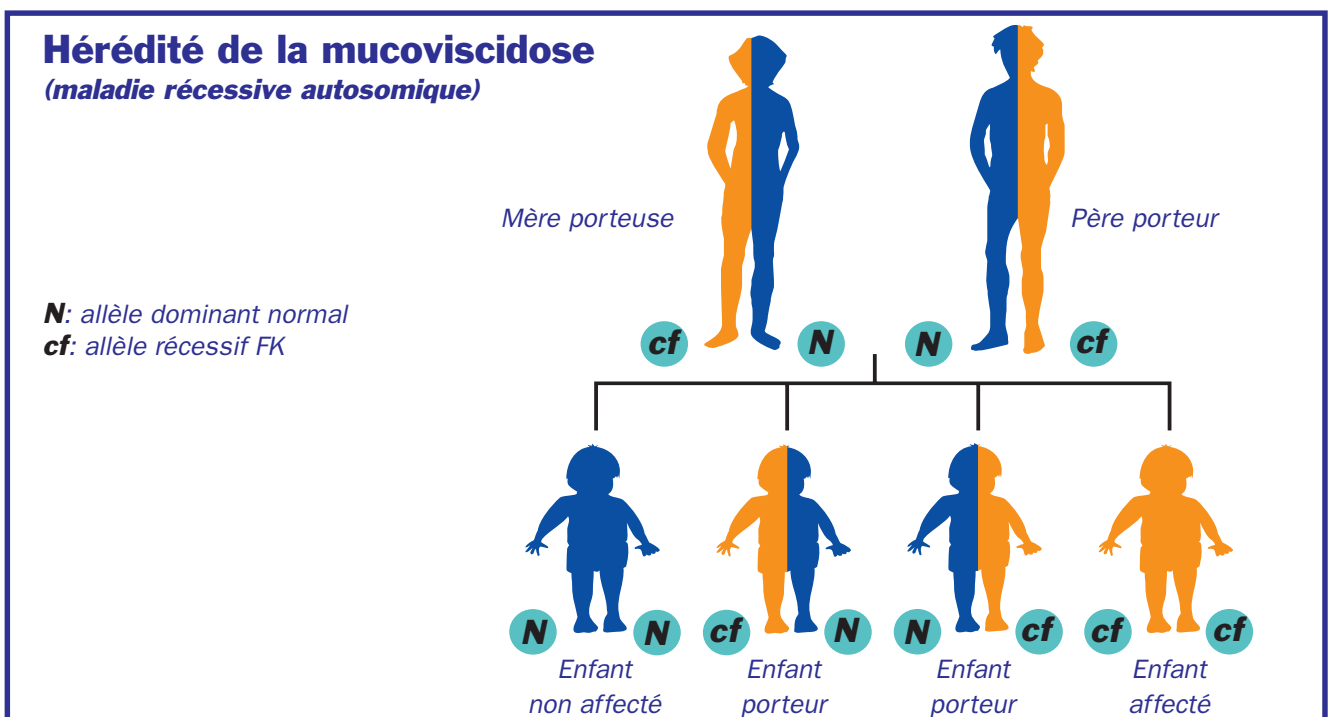
problèmes augmentent. A ce jour, on a effectué avec succès, plusieurs greffes de cœur-poumons sur des malades atteints de mucoviscidose.

Avenir

85% des porteurs peuvent facilement être identifiés. Dans certains endroits, on propose le test 'porteur FK' à toutes les femmes enceintes, à titre expérimental. Si la mère est porteuse, on proposera également ce test au mari. Un tel programme permet de réduire l'incidence de la mucoviscidose dans la population.

Le dépistage génétique sur de très jeunes embryons issus de fécondation 'in vitro' a été récemment mis au point. Les embryons qui ne présentent pas l'anomalie FK sont sélectionnés avant implantation chez la mère qui aura alors une grossesse normale. D'autres travaux expérimentaux portent sur la détection des gènes FK dans les ovocytes avant la fécondation.

Est-ce que la recherche conduira à la guérison de la mucoviscidose ? Maintenant que le gène a été localisé et que la fonction de la protéine qui est affectée commence à être comprise, les scientifiques sont en train d'essayer plusieurs méthodes. On utilise de nouvelles techniques génétiques pour produire de meilleurs médicaments. De nouveaux suppléments pancréatiques produits à partir de gènes humains et de la DNase humaine qui détache le mucus des poumons seront bientôt disponibles. D'autres scientifiques utilisent le gène humain CFTR pour produire la protéine normale qui sera introduite directement dans les tissus pulmonaires du patient. La thérapie génétique est une autre technique dans laquelle une copie normale du gène CFTR est introduite dans les cellules tapissant les poumons pour rétablir un fonctionnement normal.





Dystrophie musculaire de Duchenne

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

INFORMATIONS

Plus de 20 maladies sont appelées dystrophies musculaires car elles affectent les cellules musculaires, causant leur dégénérescence. En France, plusieurs milliers d'enfants souffrent d'un type de dystrophie musculaire et la moitié de ceux-ci seulement sont des garçons souffrant de la dystrophie musculaire de Duchenne. Elle est appelée ainsi parce qu'elle a été décrite pour la première fois par le neurologue français G.A.B. Duchenne en 1858.



Fréquence

La dystrophie musculaire de Duchenne est une des maladies les plus courantes et les plus graves causées par un gène unique. Elle affecte environ 1 garçon sur 3 000 à la naissance. Les filles sont très rarement affectées.

Symptômes

Les bébés paraissent normaux mais ensuite, dans la petite enfance, on observe une destruction progressive, mais impitoyable des muscles. Les jeunes enfants peuvent être en retard pour marcher. Entre 3 et 7 ans, alors que la maladie progresse, ils deviennent de plus en plus maladroits et ont des difficultés pour marcher, courir, monter les escaliers et se relever après être tombés. A ce stade, les médecins peuvent normalement diagnostiquer la maladie au moyen de tests chimiques (dosage de la créatine-kinase, une enzyme, qui est d'habitude présente en grande quantité dans le sang des personnes affectées) ou d'une biopsie musculaire. La faiblesse des muscles s'aggrave progressivement et dans certains cas des contractures surviennent dans les chevilles, les genoux et les hanches. Cela signifie que les muscles s'atrophient, parce qu'ils ne sont pas utilisés, ce qui provoque une raideur et une contraction articulaire. A l'âge de 10 ou 12 ans, la plupart des garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne sont incapables de marcher. Ils doivent se déplacer en chaise roulante, et par la suite leurs bras s'affaiblissent lentement.

Il leur devient impossible de mouvoir leur chaise roulante, ils sont alors dépendants des autres (ou d'une chaise roulante électrique) pour se déplacer.

Les positions assise et couchée leur deviennent inconfortables à cause de la raideur de la partie inférieure du corps. Comme les muscles s'affaiblissent de plus en plus, les muscles respiratoires finalement sont atteints. De ce fait, les garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne ont une espérance de vie plus courte parce qu'ils ne peuvent pas guérir d'une infection pulmonaire. Toutefois, les tentatives pour découvrir pourquoi les muscles des enfants dégénéraient furent vaines.

Il y a environ 10 000 protéines intervenant dans le développement et le fonctionnement des muscles et la plupart d'entre elles restent normales. Les biochimistes n'ont pas pu trouver de différences entre les muscles normaux et ceux atteints par la dystrophie musculaire de Duchenne.

Base héréditaire

Cette maladie est causée par un allèle récessif porté par le chromosome X. A de rares exceptions près, seuls les garçons sont affectés.

Les filles reçoivent un chromosome X de leur mère et le chromosome X de leur père alors que les fils reçoivent le chromosome X de leur mère et le chromosome Y de leur père. Chez les filles, l'allèle normal sur l'un des chromosomes X masque l'allèle DMD sur l'autre chromosome X, de telle sorte que l'individu n'est pas affecté, mais est porteur de la maladie. Chez les garçons, il n'existe pas d'allèle équivalent sur le chromosome Y pour masquer l'allèle DMD sur le chromosome X.

Les filles ont 50% de chance (ou de risque) de ne pas être affectées ou d'être porteuses; les fils ont 50% de chance (ou de risque) d'être ou de ne pas être affectés. Lors de chaque grossesse, un couple dont la femme est porteuse a 25% de chance d'avoir une fille non-affectée, 25% de chance d'avoir une fille porteuse et 25% de chance d'avoir un fils non affecté et 25% de risque d'avoir un fils affecté. Le risque de 50% ne signifie pas que la moitié des garçons exactement aura la maladie si la mère est porteuse d'un allèle DMD.

S'il y a quatre fils, un, deux, trois ou même tous les quatre pourraient être affectés. Il est toujours

possible pour la dystrophie musculaire de Duchenne d'apparaître pour la première fois dans une famille dans laquelle il n'y a pas d'antécédents de cette maladie; il s'agit alors d'une mutation génétique, elle survient dans environ un tiers des cas.

Cause

En 1987, le gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne est isolé. Il est localisé sur le bras court du chromosome X et c'est le plus gros gène jamais découvert. Chez 60% des garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, la délétion d'un morceau de gène est mise en évidence. La protéine codée par le gène est appelée dystrophine et fait partie de la structure du tissu qui enveloppe les fibres musculaires.

Tests prédictifs

Il est à présent possible d'identifier d'après l'arbre généalogique quelles sont les femmes qui risquent d'être porteuses. La combinaison des tests de créatine-kinase et d'ADN permet de vérifier dans la majorité des cas si les femmes sont porteuses ou ne présentent qu'un risque minime.

La maladie peut être diagnostiquée environ vers la dixième semaine de grossesse en utilisant les tests d'ADN effectués auparavant sur tous les membres de la famille. Ils peuvent donner des informations précises qui permettront d'identifier l'état de l'enfant à naître lorsque son ADN est testé, après biopsie des villosités chorioniques. Si ce n'est pas possible, le sexe du fœtus pourra être déterminé par amniocentèse vers 16 semaines, mais celle-ci ne montrera pas si le garçon est affecté ou non.

Premiers soins

Ceux-ci peuvent être apportés par:

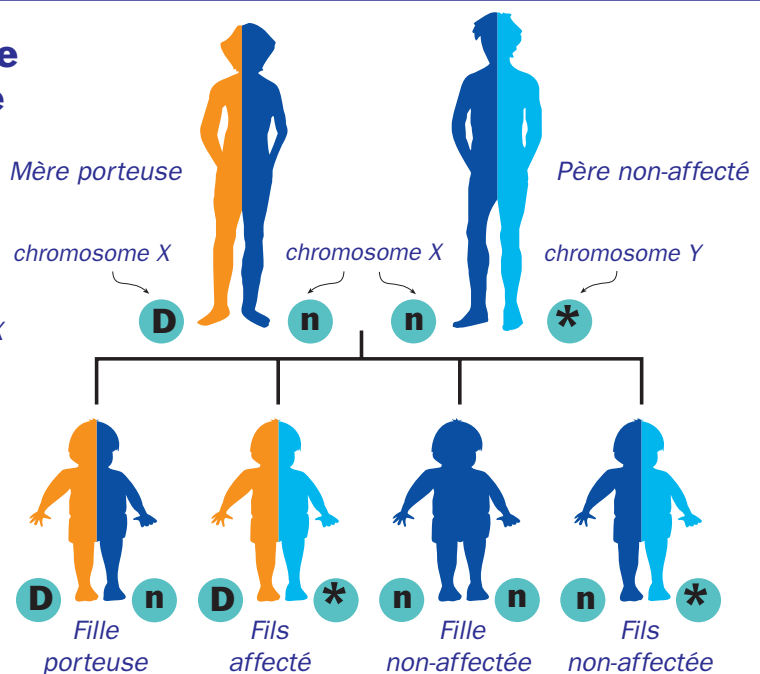
- les membres de la famille qui veillent à maintenir une bonne santé générale de l'enfant, à encourager des exercices physiques réguliers et à éviter une surcharge pondérale pour maintenir la vigueur des muscles;
- les kinésithérapeutes identifient précocement des contractures et la déviation de la colonne vertébrale. Ils permettent un traitement préventif et efficace par la pratique d'exercices spéciaux;
- les ergothérapeutes mettent au point l'équipement spécial qui permet aux malades de demeurer indépendants;
- les chirurgiens opèrent éventuellement un traitement chirurgical des contractures et de la déformation de la colonne vertébrale.

Avenir

En 1990, les premiers stades du développement de la thérapie cellulaire (des expériences à petite échelle) débutèrent sur des garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. En 1991, ce furent les premiers travaux en thérapie génique. Une copie du gène codant pour la dystrophine a été introduite dans des cellules en culture, qui se montrèrent capables de produire de la dystrophine. On continue à rechercher un traitement et à envisager une éventuelle guérison.

Hérédité de la dystrophie musculaire de Duchenne (X-lié)

N: allèle 'normal' sur le chromosome X
D: allèle DMD sur le chromosome X
*****: pas d'allèle sur le chromosome Y





Maladie de Huntington

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

INFORMATIONS

En 1872, George Huntington, un médecin américain de 22 ans, de Long Island, à New York, présenta à l'Académie médicale de Middleport, en Ohio, une publication sur la 'Chorée'. Cette publication, la seule, qu'Huntington ait jamais publiée, apparut plus tard dans le 'Medical and Surgical Reporter of Philadelphia'. Il y décrivait exactement la nature héréditaire d'une maladie qui se transmettait de génération en génération dans des familles de Long Island. Cette maladie fut plus tard appelée la 'Chorée de Huntington' (terme qui signifie mouvements involontaires). Aujourd'hui, elle est plus connue sous le nom de maladie de Huntington (MH).

Une caractéristique importante de la maladie de Huntington est que les symptômes n'apparaissent que lorsque la personne approche ou atteint l'âge de 35-40 ans, donc normalement des années après qu'il ou elle ait eu des enfants. Dans le passé, les personnes atteintes de la maladie de Huntington ne vivaient pas assez longtemps pour que la maladie ait un effet sur eux. De nos jours, l'unique allèle responsable de la maladie a plus de temps pour s'exprimer du fait de l'élévation de l'espérance de vie.



Fréquence

Environ une personne sur 2 700 naît porteuse de l'allèle responsable de la maladie de Huntington. Cependant, comme la maladie ne se déclare que tardivement, seulement une personne sur 10 000 exprime cette maladie à un moment donné. Les hommes et les femmes sont affectés dans les mêmes proportions.

Symptômes

La maladie de Huntington se caractérise par une dégénérescence progressive des cellules du cerveau, en particulier des noyaux gris centraux puis des cellules du cortex cérébral. A la suite d'un mécanisme, à ce jour inconnu, le gène, qui pendant des années est demeuré inactif, commence à

s'exprimer. Une fois les cellules du cerveau mortes, elles ne peuvent pas être remplacées. La destruction progressive des cellules du cerveau provoque des symptômes semblables à ceux du processus normal de la vieillesse, en plus prononcé.

Les premiers signes de la maladie, qui apparaissent autour de 35 à 45 ans, sont bénins et s'accroissent très lentement et progressivement, entraînant un changement dans le comportement habituel des personnes; elles deviennent déprimées, ont des accès de colère, fait des mouvements inhabituels saccadés et brusques et ont une tendance à être maladroitement et à tomber.

Puis les symptômes deviennent plus graves. La difficulté pour marcher s'accroît progressivement et la personne souffre de démence, d'une perte de contrôle physique et d'atrophie du corps. Généralement, la maladie dure environ 10 à 20 ans et la mort qui s'ensuit est souvent causée par une infection secondaire, une crise cardiaque, une pneumonie ou un étouffement. Par le passé, la maladie de Huntington était appelée 'la maladie la plus démoniaque'; beaucoup d'histoires de possession par le démon et de sorcellerie ont été forgées à partir du comportement des malades souffrant de la maladie de Huntington.

Base héréditaire

En 1968, on découvrit que la maladie de Huntington était caractéristique de l'implication d'un allèle dominant. Si l'un des parents possède cet allèle, chaque fils ou fille a alors 50% de risque d'hériter de la maladie de Huntington; on dit alors qu'ils sont 'exposés à ce risque'.

Le facteur 50% de risque ne signifie pas exactement que la moitié des enfants hériteront de cette maladie dans une famille où la maladie de Huntington est présente. Chaque enfant a 50% de risque au moment de sa conception d'hériter de la maladie de Huntington. Ceci signifie par exemple, qu'un enfant sur quatre dans la famille serait atteint par la maladie de Huntington, ou que deux pourraient en hériter, ou trois, ou peut-être tous les quatre, ou encore aucun. La maladie de Huntington ne saute jamais une génération. Si l'un des parents atteint par la maladie de Huntington a un enfant qui échappe à la maladie, cet enfant alors ne peut pas transmettre le

risque à l'un de ses enfants: toutes les personnes non atteintes ne portent pas l'allèle responsable de la maladie.

Tests prédictifs

Dans le passé, une personne exposée au risque d'être atteinte de la maladie de Huntington pouvait vivre jusqu'à un âge moyen sans présenter de signes de cette maladie, c'est-à-dire avant que ses enfants (à elle ou à lui, et leurs propres enfants) puissent être sûrs de ne pas présenter ce risque. En 1983, des 'marqueurs' proches de l'allèle MH ont été localisés sur le chromosome 4: les gens qui possèdent ces marqueurs peuvent aussi avoir hérité de l'allèle MH. Chez différents types de personnes, y compris dans une même famille, différentes formes de marqueurs peuvent être identifiées. Des tests prédictifs basés sur ces marqueurs peuvent être utilisés, mais le test ne marche pas pour chaque individu présentant ce risque. Dans un avenir proche, des tests basés sur la détection de l'allèle MH lui-même seront disponibles.

Difficultés avec la maladie de Huntington

La nature héréditaire de la maladie de Huntington rend la perspective de fonder une famille particulièrement difficile. Bien des individus à risque ont déjà fondé une famille, lorsqu'ils découvrent la maladie de Huntington et réalisent la gravité de celle-ci. Certains qui ont compris la maladie de Huntington et ses implications héréditaires peuvent choisir d'avoir des enfants; d'autres peuvent décider de ne pas en avoir pour éviter de transmettre la maladie à une autre génération. Toutes les implications des caractéristiques génétiques de la maladie de Huntington doivent être discutées lors de consultations génétiques, et toutes les alternatives disponibles

doivent être prises en considération. Pour les personnes affectées par la maladie de Huntington, les relations maritales se détérioreront et le conjoint porteur devient de moins en moins un ami, un compagnon et un amant: ce qui ajoute une douleur personnelle à cette situation complexe, pour tous ceux qui sont concernés. D'autres problèmes viennent se greffer. Ils concernent l'assurance, l'emploi, les prêts financiers, etc.

Premiers soins

Les premiers soins peuvent être délivrés par:

- les ergothérapeutes qui mettent au point des facilités d'accès et, si nécessaire, un agrandissement de la maison pour aider le malade;
- les kinésithérapeutes peuvent aider les patients à réduire leurs difficultés d'équilibre et de coordination physique;
- les orthophonistes peuvent conseiller des méthodes facilitant la communication;
- les infirmières peuvent aider les patients à se baigner, s'habiller et à s'occuper d'eux-mêmes;
- les infirmières en psychiatrie peuvent conseiller la famille sur les problèmes d'ordre psychologique liés au comportement du patient.

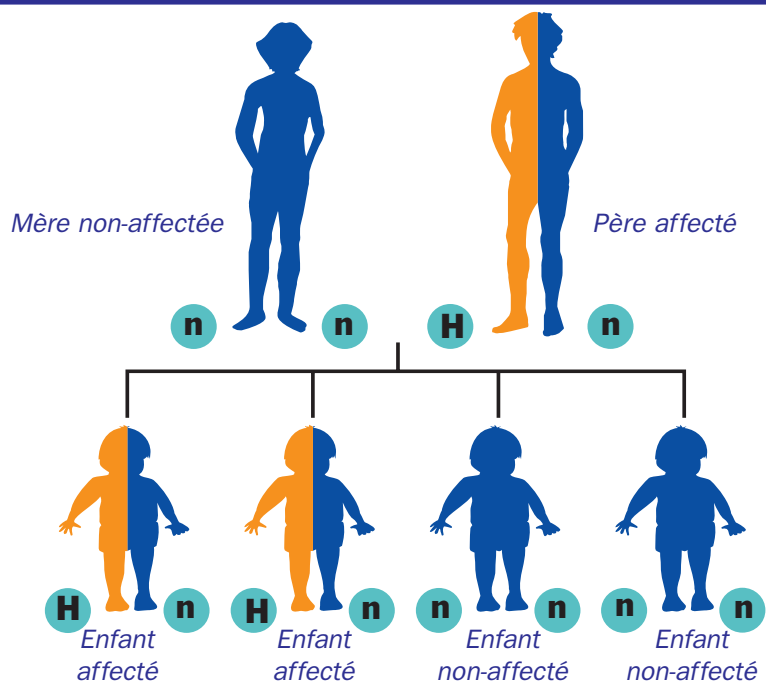
Avenir

En 1993, la localisation exacte de l'allèle MH a été déterminée. Ce n'est maintenant qu'une question de temps pour élucider la structure du gène MH. Il sera alors possible de déterminer quelle protéine est affectée. Le traitement de cette maladie pourrait être mis au point en administrant au patient cette protéine pour soulager la maladie: ceci pourrait être rendu possible en utilisant les techniques de thérapie cellulaire. Finalement, la thérapie génique pourrait soulager, ou supprimer, les symptômes de la maladie de Huntington.

Hérédité de la maladie de Huntington

(dominant autosomique)

H: allèle dominant MH
n: 'normal' récessif



Questions en génétique humaine



1. Vous avez sélectionné une carte concernant un 'homme' ou une 'femme'. Ce n'est pas grave si le sexe indiqué ne correspond pas au vôtre.
2. Cherchez votre partenaire, c'est-à-dire quelqu'un qui possède une carte de la même couleur que la vôtre, mais du sexe opposé (sur la carte). Pour la durée de cette situation, vous êtes mari et femme.
3. Retournez vos cartes et mettez-les l'une à côté de l'autre. Chaque carte contient les résultats de tests de dépistage génétique concernant votre hérédité vis-à-vis de l'une de trois graves maladies: M: la Mucoviscidose; DMD: la Dystrophie Musculaire de Duchenne; MH: la Maladie de Huntington.

A partir de ces informations, pensez-vous, en tant que parents, que vous risquez de mettre au monde des enfants qui souffriront de la mucoviscidose, de la dystrophie musculaire de Duchenne ou de la maladie de Huntington ? Expliquez votre raisonnement.

4. Maintenant, lisez les notes d'informations sur la maladie en question.

Trouvez les raisons pour lesquelles vos enfants pourraient souffrir de cette maladie génétique et quels risques ils ont d'être affectés.

Recherchez le plus de renseignements possibles sur cette maladie, quels traitements sont disponibles, etc. Demandez de l'aide si besoin est.

Questions en génétique humaine



1. Ayant identifié la maladie génétique de votre famille 'à risque' et obtenu toute l'information possible sur ce sujet, essayez de prendre les décisions suivantes en vous mettant d'accord. Demandez d'autres renseignements si besoin est.

**Décision 1: Aurez-vous des enfants ?
Donnez les raisons de votre choix.**

2. Quelle que soit la décision prise à la question précédente, supposez que vous avez décidé d'avoir des enfants. Examinez la feuille intitulée "Troubles génétiques: prévention et guérison" et demandez de l'aide si besoin est.

Considérez les différentes possibilités, c'est-à-dire avoir des enfants normalement, adopter des enfants, avoir recours à la sélection d'embryon, la fécondation in vitro par un donneur, une mère porteuse, l'avortement, etc.

Décision 2: Discutez toutes les possibilités et classez-les par ordre de préférence (les préférées en premier).

3. Quelle que soit la décision prise à la question 2, imaginez que le partenaire féminin vient de découvrir qu'elle est enceinte.

**Décision 3: Ferez-vous le test de diagnostic prénatal ?
Donnez les raisons de votre choix.**

4. Imaginez que vous avez décidé de pratiquer le test du diagnostic prénatal et que le résultat est positif: votre enfant souffrira de la mucoviscidose, de la dystrophie musculaire de Duchenne ou de la maladie de Huntington.

Décision 4: Décrivez maintenant de ce que vous pourriez faire. Donnez encore une fois vos raisons.

5. Quelle que soit votre décision à la question précédente, imaginez que vous avez décidé de poursuivre la grossesse.

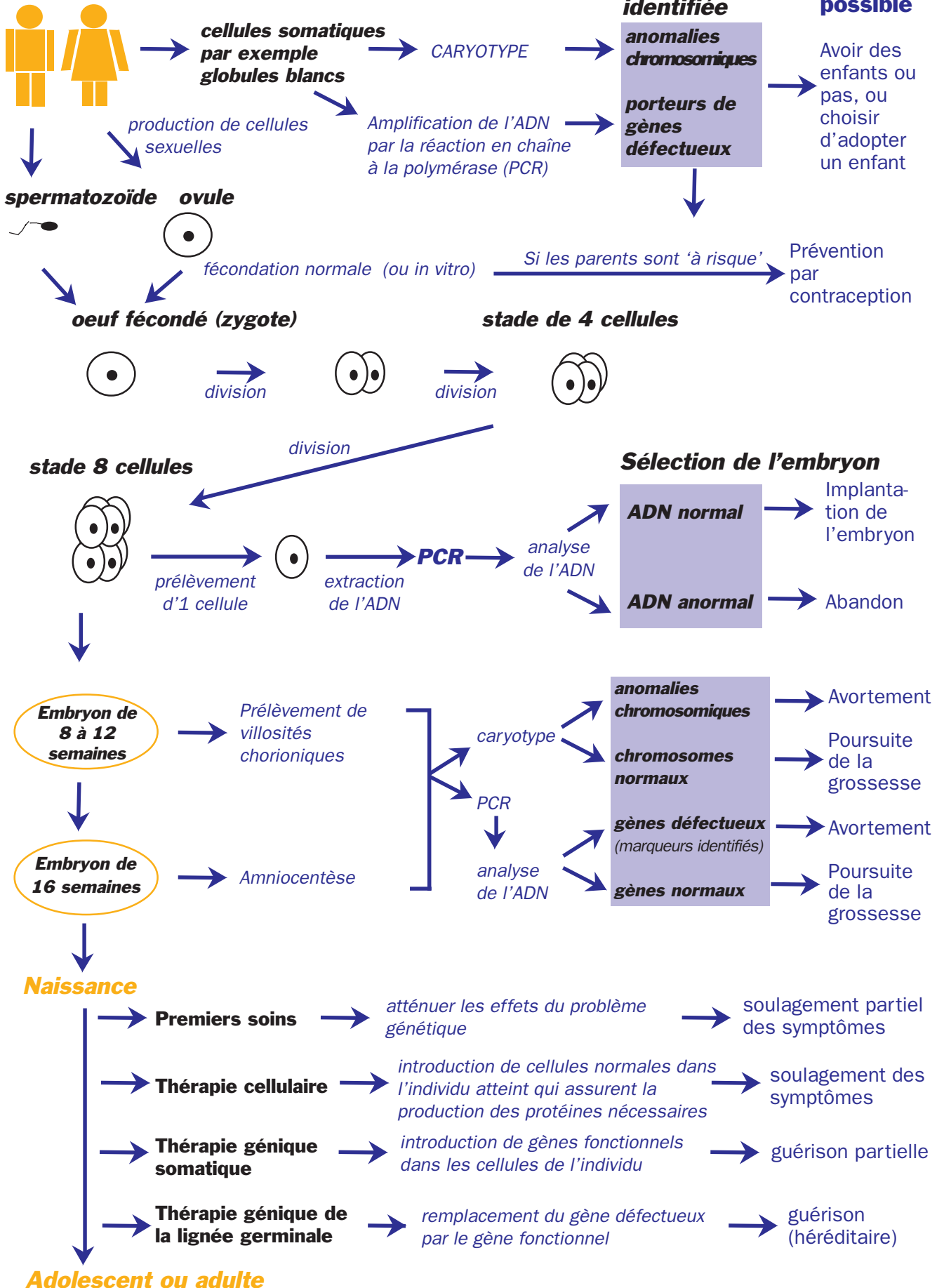
Décision 5: Consultez à nouveau toutes les informations, mais cette fois-ci envisagez avec attention les traitements qui sont disponibles à présent ou qui le seront à l'avenir, c'est-à-dire les soins, les médicaments, les greffes d'organe, la thérapie cellulaire ou la thérapie génique, etc. Essayez de les classer par ordre de préférence.

6. La situation ci-dessus concerne une très grave maladie génétique. Comme nous connaissons de mieux en mieux les prédispositions génétiques concernant des maladies comme le cancer, les cardiopathies, etc, de telles décisions deviennent plus courantes (et dans certains cas, plus difficiles).

Décision 6: Les décisions que vous avez prises précédemment auraient-elles été différentes si la maladie considérée avait été: une cardiopathie, le diabète, la schizophrénie, le cancer ou les pieds plats ?

Maladie génétique: prévention et traitement

Parents éventuels





Annexe 1

Eugénisme

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

EUGÉNISME

Certaines personnes associent les développements de la génétique humaine moderne avec l'eugénisme rencontré dans l'Allemagne nazie. De telles inquiétudes sont probablement injustifiées, mais il est nécessaire d'en débattre au niveau du grand public et au niveau scolaire, pour mettre en perspective les développements actuels et pour s'assurer que de tels abus ne puissent plus avoir lieu dans l'avenir. Pour cette raison, nous avons inclus ici des renseignements historiques sur l'eugénisme et sur les questions qui lui sont associées. Cette étude étant forcément superficielle, ceux qui sont intéressés pourront consulter les références mentionnées dans cette annexe et dans l'annexe 3.



A la fin du 19^{ème} siècle, Francis Galton, mathématicien et jeune cousin de Charles Darwin, suggéra que les êtres humains pourraient être 'améliorés' de la même façon que les variétés de plantes ou d'animaux domestiques. Il créa le mot d'eugénisme pour qualifier ce procédé.

Les idées de Galton devinrent rapidement populaires et des établissements de recherche sur l'eugénisme furent créés à travers le monde. Les premiers eugénistes furent encouragés par les travaux de Mendel, qui venaient d'être redécouverts, sur les caractères des plantes contrôlés par un seul gène. La plupart des premiers généticiens furent séduits par les idées des eugénistes. Ils essayaient d'expliquer les caractères humains, y compris le tempérament et l'intelligence, par l'hérédité, considérant que chacun était sous la dépendance d'un seul gène. A partir de leurs études statistiques sur des familles, des chercheurs ont prétendu avoir identifié les gènes responsables de comportements comme la rancune et l'indigence. Un éminent eugéniste américain rechercha même le gène de 'l'amour de la mer' (celui-ci, croyait-il, devait être fréquent chez les officiers de marine).

Si le comportement était difficile à évaluer, l'intelligence, apparemment, ne l'était pas. Les tests, pratiqués sur 1.750 000 recrues de l'armée

américaine pendant la 1^{ère} guerre mondiale, ont montré des différences marquées dans les aptitudes innées de soldats de pays différents. Charles Davenport, directeur du bureau des archives sur l'eugénisme (Eugenics Record Office) de Cold Spring Harbor à Long Island, New York, craignait qu'un afflux d'européens de l'est et du sud ne rende la population américaine '*plus sombre de peau, de plus petite taille, d'humeur plus changeante, ayant davantage tendance à commettre des délits de vol, agression, meurtre, viol et débauche sexuelle*'.

Les 'preuves' apportées par les tests de QI contribuèrent à persuader le Congrès américain d'adopter en 1924 une loi sur la limitation de l'immigration (Immigration Restriction Act), limitant l'entrée des personnes en provenance de l'Europe de l'est et du sud. Tragiquement, cette loi empêcha l'entrée d'un nombre de gens estimé à six millions parmi lesquels beaucoup fuyaient les persécutions du régime nazi. Aujourd'hui, la partialité culturelle des tests de QI (en faveur des européens blancs du nord et de classe moyenne) et la façon déloyale avec laquelle ils ont été utilisés semblent évidente (voir par exemple Gould, 1981).

Dans la première décennie de ce siècle, des procédés chirurgicaux permettant la stérilisation humaine ont été mis au point. Avant l'avènement des antibiotiques, bien qu'un pourcentage significatif d'opérations ait entraîné des complications et même des décès, les eugénistes accueillirent chaleureusement les nouvelles techniques chirurgicales. Avant 1931, des lois sur la stérilisation obligatoire avaient été adoptées dans 31 états américains. Ces lois s'appliquaient aux personnes atteintes d'anomalies héréditaires, y compris les '*toxicomanes*', les '*épileptiques*', les '*ivrognes*' et les '*personnes malades et dégénérées*'. On encouragea aussi les familles de chômeurs bénéficiant de l'argent des services sociaux à accepter la stérilisation volontaire. Bien que ces lois n'aient jamais été complètement appliquées, avant janvier 1935, quelque 25 000 personnes ont été stérilisées de force dont presque la moitié d'entre elles en Californie.

Au cours des années 20 et 30, bien des personnalités éminentes issues d'horizons politiques très différents se firent les avocats de la stérilisation obligatoire de certains groupes. Vers la fin de sa vie, le dramaturge

socialiste George Bernard Shaw écrivait (avec une ironie délibérée, pense-t-on) ‘*si nous désirons un certain type de civilisation, nous devons exterminer les catégories de personnes qui n’y trouvent pas leur place... L’extermination doit être faite sur des bases scientifiques si jamais elle devait être pratiquée à regret de manière humaine et totale*’.

En 1910, lorsqu’il était ministre de l’intérieur, Winston Churchill émit l’opinion suivante: ‘*La croissance anormale et de plus en plus rapide de classes d’arriérés et d’aliénés constitue un danger national et racial réel qu’il est impossible d’exagérer. Je pense que la source à laquelle le courant de folie s’alimente devrait être tarie et condamnée avant qu’une autre année ne se passe*’. Ce commentaire de Churchill fut considéré si incendiaire, particulièrement à la lumière des événements qui suivirent, qu’il ne fut rendu public qu’en 1992.

En dépit de l’enthousiasme de certaines personnes, les propositions de stérilisation furent violemment rejetées en Grande Bretagne, aux Pays-Bas et dans plusieurs pays d’Europe centrale. Marie Stopes, membre de la Société d’eugénisme au Royaume Uni, préconisa, à la place, le planning familial en utilisant la contraception. Cependant, à travers l’Europe du nord, particulièrement en Scandinavie, la stérilisation fut largement pratiquée. Le socialiste K.K. Steincke (qui s’est illustré en fondant les Services Sociaux Danois) justifia cette action comme suit: ‘*Quand la liberté d’un individu peut nuire au bien commun, elle doit disparaître, spécialement quand cette liberté entraîne des souffrances incommensurables pour les générations futures*’.

Les pires extrémités de l’eugénisme eurent lieu dans l’Allemagne nazie. Des fonds furent versés par les Nazis aux instituts de recherche sur l’eugénisme, dans le but de trouver un support scientifique à leur politique raciste. Influencés par le modèle américain, les Nazis adoptèrent leur propre loi sur ‘l’hygiène raciale’ en 1933. Avant 1945, environ 2 millions de jeunes allemands avaient été stérilisés de force: la plupart avaient entre 15 et 17 ans. A la stérilisation obligatoire s’ajoutèrent bientôt la tuerie systématique des handicapés physiques et mentaux et finalement les horreurs des camps de concentration.

Pendant les années 40, l’opinion scientifique commença à se retourner contre les eugénistes. Les atrocités nazies y ont beaucoup contribué. De plus, les données tirées de la génétique conventionnelle des plantes et des animaux commencèrent à révéler la nature complexe de l’hérédité. Les eugénistes avaient négligé la nature polygénique des caractères qui, comme la taille, sont commandés par l’interaction de nombreux gènes. Les eugénistes, influencés par les notions de classe et de race, n’ont pas pris en compte les influences culturelles, économiques, et autres sur le développement humain. Beckwith (1993) a également montré le rôle

clef joué par les eugénistes dans l’adhésion du grand public à leurs idées (en particulier aux Etats-Unis), ce qui contribua à leur assurer un soutien politique. Au moment où les généticiens commencèrent à parler ouvertement des abus ayant eu lieu dans leur domaine, il était trop tard (Crew et al, 1939).

Dans une certaine mesure, le chercheur moderne porte encore la marque de scientifiques irresponsables. Comme Beckwith (1993) l’a écrit: ‘*L’image de quelqu’un qui entreprend des expériences peu réfléchies, qu’il déclare souvent effectuer pour le bien de l’humanité, est l’une des représentations les plus courantes sur les scientifiques dans les films et les fictions. Bien moins courante est celle du scientifique qui œuvre pour prévenir les conséquences nuisibles des découvertes. Les scientifiques furent parmi les porte-parole qui se sont fait le plus entendre, pour réclamer les interdictions et les restrictions des armes nucléaires dans les années 50 et 60. Dans les années 70, un groupe de biologistes moléculaires réclama et obtint un moratoire pour la recherche sur l’ADN recombinant jusqu’à ce que les risques potentiels en matière de santé soient complètement établies*’.

Récemment, et particulièrement depuis le début du Projet sur le Génome Humain, il y a eu réapparition du déterminisme génétique (voir par exemple l’analyse de Lewontin, 1993). Comme signe positif, on remarque qu’une proportion importante des fonds de ce projet a été allouée aux implications éthiques, légales et sociales de la recherche. Si les développements de la génétique moderne profitent à l’humanité plutôt que de lui nuire, la communauté scientifique et la société toute entière doivent avoir conscience des leçons tirées de l’histoire.

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Informations complémentaires

(voir aussi l’annexe 3)

Crew, F.A.E. et al. (1939) Men and Mice at Edinburgh. *Journal of Heredity* **30**, 371-373.

Beckwith J. (1993) A historical view of social responsibility in genetics. *Biosciences* **43**, 327-333.

The racial state. Germany 1933-1945 par M. Burleigh et W. Wipperman (1991) Cambridge University Press, Cambridge. **ISBN: 0 521 39802 9**.

The mismeasure of man par S.J. Gould (1981) Penguin, London. **ISBN: 0 14 02 250 3**.

The doctrine of DNA. Biology as ideology par R.C. Lewontin (1993) Penguin Books, London. **ISBN: 014 023219 2**.

Murderous science. Elimination by scientific selection of Jews, gypsies and others, Germany 1933-1945 par B. Müller-Hill (1988) Oxford University Press, Oxford. **ISBN: 0192615556**

Müller-Hill B. (1993) The shadow of genetic injustice. *Nature* **362**, 491-492.

Postgate, J. (1995) Eugenics returns. *Biologist* **42**, 96.



Annexe 2

Contextes Culturels

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

CONTEXTES CULTURELS

Contextes culturels du dépistage et des consultations génétiques.

Le domaine de la génétique clinique se développe très rapidement. Les nouvelles méthodes pour déterminer les anomalies génétiques offrent la possibilité d'identifier et de modifier ce qui pourrait être considéré comme des caractères indésirables.

La plupart des gens accueillent favorablement ces développements comme faisant partie des progrès médicaux et souhaitent profiter des avantages qu'ils offrent. D'autres personnes (individus ou groupes) les désapprouvent ouvertement, souvent pour des raisons religieuses ou autres.

Les inquiétudes fondamentales liées à l'utilisation des technologies génétiques concerne le caractère sacré de la vie et l'intégrité de la nature. La menace possible sur les droits de l'embryon, du fœtus, des femmes et des handicapés reste un sujet d'inquiétude permanent. Cependant, d'une façon générale, il est probablement à la fois trop simple et non productif de placer des gens devant l'alternative d'être 'pour' ou 'contre', lorsqu'il s'agit de telles questions. Les facteurs à prendre en compte tels que la technique utilisée, la forme et la gravité de la maladie, le contexte social, et, surtout les individus et les familles concernés par cette prise de décision, sont si complexes qu'ils méritent une analyse plus fine.

Certains points considérés comme importants pour le débat actuel sur les programmes de dépistage génétique sont traités ci-dessous.

Le droit à savoir, au refus de savoir, au respect de la vie privée et de la confidentialité.

Avec le dépistage des maladies génétiques, les généticiens ont pour objectif de prévoir la maladie et de fournir une aide à la décision en matière de procréation. Cependant, les expériences précédentes montrent que certains programmes ont conduit à une discrimination et une stigmatisation des personnes identifiées comme porteurs de certains caractères (Markel 1992).

Par exemple dans les années 70, un programme de dépistage de la drépanocytose aux USA et un autre de la thalassémie en Grèce ont eu tous les deux des

conséquences néfastes, quoiqu'involontaires, sur la population dépistée. En Grèce une fois identifiés, les porteurs ont été quelquefois mis à l'écart, frappés d'ostracisme et refusés comme éventuel conjoint. Aux USA, beaucoup de Noirs-Américains ont été victimes de discrimination en raison de leur statut de porteur: les assurances vie et santé leur ont été refusées ainsi que d'éventuels emplois et même l'entrée à l'US Air Force Academy.

Les procédés de dépistage décrits ici auraient du être bénéfiques pour la population dépistée, mais en fait, ils ont provoqué diverses formes de stress chez les personnes identifiées comme porteurs. La compétence technique est nécessaire mais insuffisante pour mener à bien des programmes de dépistage. Il serait sans doute nécessaire d'étudier avec plus de soin les implications sociales du dépistage et de les intégrer dans les programmes.

Réseaux de soutien

Aux USA un spécialiste des consultations génétiques (Walshvockley, 1991) a fait prendre conscience des besoins existant en matière de conseil pour répondre à la demande générée par les nouvelles technologies. Il a étudié la manière dont la révélation du statut de porteur peut entraîner des conséquences psychologiques négatives et/ou des effets pratiques néfastes. En prenant l'exemple d'enfants nouveaux-nés proposés à l'adoption, parmi lesquels certains avaient été identifiés comme porteur de la mucoviscidose, Walshvockley démontra les effets à long terme que de tels programmes peuvent occasionner. Ces problèmes sont centrés sur le droit de refuser d'être mis au courant, le droit de savoir, le droit au secret et à la confidentialité. La question de savoir qui doit prendre ces décisions demeure problématique car il est de plus en plus admis que bien des questions ne peuvent pas être réduites à l'opinion des experts quand elles entrent dans l'arène sociale.

Une consultation génétique appropriée.

La consultation génétique devrait faire partie de la réponse sociale accompagnant le développement des techniques de dépistage génétique. Dans la situation idéale, le conseiller devrait fournir des informations claires et impartiales aux femmes, pour les soutenir

dans leur choix. Cependant, ceci est difficile à réussir dans la pratique.

Billings plaide pour l'égalité des droits civiques, l'égalité pour l'accès aux soins médicaux, le droit au travail, le dépistage optionnel plutôt qu'obligatoire et a proposé de débattre sur les processus de discrimination et de stigmatisation. Parlant de son expérience de généticien clinique, il en tirait la conclusion que la consultation génétique n'est pas toujours couronnée de succès (Billings, 1991).

La renaissance de l'eugénisme?

Cette perpétuelle question est fréquemment considérée comme sujet pertinent de débat. Alors qu'il examinait le risque d'eugénisme inhérent à l'utilisation combinée des nouvelles technologies de reproduction et de génie génétique, Holtzman écrivait: 'Pour éviter une renaissance de l'eugénisme... des interférences avec le choix des individus en matière de procréation... tous les efforts devraient être faits pour préserver l'autonomie des individus lorsqu'ils ont à décider s'ils doivent ou non se soumettre aux tests.' » (Holtzman, 1992).

La British Medical Association a manifesté également ses craintes que le pouvoir de contrôler notre patrimoine génétique ne conduise à un nouvel eugénisme. Elle soulignait le besoin de ne pas perdre de vue la distinction entre le diagnostic et le traitement de la maladie d'une part, la sélection de caractères désirables d'autre part.

Cependant, ce principe louable en soi comporte aussi quelques inconvénients. La définition historique et culturelle de ce qui constitue un 'caractère désirable' a tendance à être un objectif changeant. Ceci est en rapport avec l'application de la thérapie génique, particulièrement sur la lignée germinale.

Conclusion

Bien qu'en aucun cas les indications ci-dessus ne soient complètes, elles montrent que la maîtrise technique n'est qu'un des facteurs des programmes de dépistage génétique. La technologie de la génétique humaine n'est pas seulement un sujet médical, elle est ancrée dans le contexte social, politique, économique, et éthique. Des programmes de dépistage différents auront toujours des conséquences distinctes sur les individus et peut-être aussi sur les populations, conséquences qui ne sont pas toujours immédiates, prévisibles ou voulues.

Les nouvelles opportunités pour le dépistage et la prévention des maladies constituent un défi à relever en les abordant avec des politiques sociales fines, tolérantes et bénéficiant d'un financement adéquat.

Références

- Billings, P.R. (1991) The context of genetic screening. *Yale Journal of Biology and Medicine* **64** (1) 47-52
- To morrow's Child. Reproductive technologies in the 90's* par L. Birke, S.Himmelweit, G. Vines (1990) Virago Press, London.
- Our genetic future. The science and ethics of genetic technology.* British Medical Association (1992) Oxford University Press, Oxford.
- Holtzman, N. The diffusion of new genetic tests for predicting disease. *FASEB Journal* **6** (10) 2806-2812.
- Markel, H. (1992) The stigma of disease: implications of genetic screening. *American Journal of Medicine* **93**, 209-215
- Walshvockley, C. (1991) Counselling issues in genetic screening. *Yale Journal of Biology and Medicine* **64** (3) 255-257.



Annexe 3

Ressources complémentaires

MODULE
4

European Initiative for Biotechnology Education

RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Livres

A moins d'autres indications, il s'agit surtout de documents écrits à l'intention du grand public. Lorsque cela est possible, l'édition en livre de poche est mentionnée.

Our genetic future. The science and ethics of genetic technology. Anonyme (1992) Oxford University Press, Oxford. **ISBN: 0 19 2861 56 5.** *Rapport destiné aux lecteurs profanes, produit par la British Medical Association.*

The book of man. The quest to discover our genetic heritage par Walter Bodmer et Robin Mckie (1994) little, Brown and company, London. **ISBN: 0 316 90520 8.** *Relié. Compte rendu de vulgarisation du projet génome humain par l'ancien directeur de HUGO, the Human Genome Organisation.*

Wonderwoman and Superman. The ethic of human biotechnology par John Harris (1992) Oxford University Press, Oxford. **ISBN: 9 19 217754 0.** *Relié. Débat académique sur les questions éthiques.*

Genetic and society. par Barry Holland et Charalambos Kyriacou (EDS) (1993) Addison-Wesley, London. **ISBN: 0 201 56515 3.** *Ensemble de courts articles de scientifiques, décrivant certains développements suscitant des questions plus générales.*

Exploding the gene myth par R.L Hubbard et E .Wald (1993) Beacon Press, Boston. **ISBN: 0 8070 0419 7.** *Critique du déterminisme biologique, du projet sur le génome et d'une grande partie du 'business' des biotechnologies.*

Genetics for beginners par Steve Jones et Borin Van Loon (1993) Icon Books, London. **ISBN: 1 874166 12 9.** *Bande dessinée présentant la génétique.*

The language of the genes. Biology, history and the evolutionary future par Steve Jones (1993) Flamingo, London. **ISBN: 0 00 654676 5.** *Document de vulgarisation sur la génétique humaine.*

The code of codes. Scientific and social issues in the human genome project par Daniel Kevles et Leroy Hood (eds) (1992) Harvard University Press, Massachusetts. **ISBN: 0 674 126 462.** *Large gamme d'articles équilibrés rédigés par des scientifiques et des non scientifiques.*

The doctrine of DNA. Biology as ideology par R.C. Lewontin (1993) Penguin Books, London. **ISBN: 0 14 023219 2.** *Série d'articles courts critiquant le déterminisme biologique.*

The new human genetic. How gene splicing helps researchers fight inherited disease par Maya Pines (1984) U.S. Department of Health and Human Services. *Guide synthétique faisant autorité sur la génétique moléculaire fondamentale, faisant référence aux maladies génétiques humaines et aux projet sur le génome.* (National Institute of Health Publication n° 84-662).

Genetics. The ethics of engineering life par David Susuky et Peter Knudtson (1989) Unwin Hyman, London. **ISBN: 0 04 440623 1.** *En dépôt du titre, document écrit prioritairement pour la vulgarisation des techniques de biotechnologie moderne, avec un essai d'identification de certains principes généraux d'éthique.*

The new genetics and clinical practice par David J. Weatherall (1993) (3ème éd.) Oxford University Press, Oxford. **ISBN: 0192619055.** *Référence faisant autorité pour une lecture médicale/ scientifique.*

Perilous knowledge. The human genome project and its implications par Tom Wilkie (1993) Faber and faber, London. **ISBN: 0 57 11705 1X**

Exons, introns and talking genes par Christopher Wills (1992) Oxford University Press, Oxford. **ISBN: 0 19 286154 9.** *Document de vulgarisation sur le projet génome humain.*

Born imperfect par Richard West (1993) Office of Health Economics, London. *Brochure, petite, mais complète, et faisant autorité, décrivant les maladies héréditaires et quelques unes des questions soulevées, particulièrement pour la communauté médicale: ne soyez pas déçus par le titre.* Disponible à: Office of Health Economics, 12 Whitehall, London SW 1A 2DY. (Brochure n°110, prix £5.00)

Matériel pédagogique pour les écoles

Genes, diseases and dilemmas Anonyme (1993) Hobson's Publishing, Cambridge. **ISBN: 1 85324 8983.** *Parrainé par la British Pharmaceutical Industry.*

Brochure destinée aux collégiens de 16 à 19 ans (pas nécessairement à ceux étudiant la biologie), comprenant des questions à débattre et un guide pour le professeur.

SATIS 16-19: Unité 87: Fibrose Kystique.

Matériel pour la classe, destiné aux 16 à 19 ans.

Disponible à: Association for Science Education, Collège Lane, Hatfield, Herfordshire AL 10 9AA Royaume Uni.

Mapping and sequencing the human genome:

Science, ethics and public policy par M.A.G Cutter, et al (1992) Biological Sciences Curriculum Study/ American Medical Association. *Cet ensemble comprend des activités pour la classe et des études de cas.* Il est disponible à: BSCS, 830 North Tejon Street, Suite 405, Colorado Springs, Colorado 80903-4720. Etats Unis.

Renseignements généraux

Des informations générales sur la génétique moderne et sur certaines questions associées peuvent être obtenus auprès de:

The British Medical association
Tavistock Square
London
WC 1H 9JR
Téléphone: +44 (0) 171 387 4499.

The Medical Research Council
20 Park Crescent
London WIN 4AL
Téléphone: +44 (0) 171 636 5422.

The Nuffield Council on Bioethics
28 Bedford Square
London
WC 1B 3EG
Téléphone: +44 (0) 171 631 0566

The Information Centre
Welcome Center for Medical Science
183 Euston Road
London
NW1 2BE
Téléphone: +44 (0) 171 611 8722.

Organisations d'aide

Il existe de nombreuses associations qui soutiennent ceux qui sont directement affectés par des maladies génétiques. Certaines subventionnent la recherche médicale et toutes fournissent des informations précieuses et à jour sur ces maladies. Bien que la plupart de ces groupes de soutien éditent des magazines, des brochures et des dépliants, ce sont de petites associations caritatives souvent gérées par des volontaires. Les enseignants et les élèves doivent garder cela à l'esprit lorsqu'ils demandent des renseignements.

Genetics Interest Group

Au Royaume Uni, il existe une organisation qui chapeaute et qui représente les intérêts de plus de 100 organisations caritatives créées pour aider les personnes affectées par une maladie génétique. Il s'agit de:

The Genetic Interest Group
Farringdon Road
29-35 Farringdon Road
London
EC 1M 3JB
Téléphone: +44 (0) 171 430 0090.

Les organisations spécialisées qui s'occupent des maladies mentionnées dans cette unité sont:

The Cystic Fibrosis Research Trust

Alexandra House
5 Blyth Road
Bromley
BR1 3RS
Téléphone: +44 (0) 181 464 7211

The Muscular Dystrophy Group of Great Britain and Northern Ireland.

Natgrass House
35 Macaulay Road
London
SW4 OQP
Téléphone +44 (0) 171 720 8055

The Huntington's Disease Association

108 Battersea Road
London
SW 11 3HP
Téléphone: +44 (0) 171 223 7000



Annexe 4

Questionnaire sur la génétique humaine.

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

GÉNÉTIQUE HUMAINE

Génétique humaine

En août 1993, le Daily Telegraph de Londres a commandé un sondage national pour connaître les points de vue des gens sur les questions associées à la génétique humaine. Les enquêtes ont porté sur 1024 personnes de plus de 16 ans. Les questions et les résultats du sondage sont présentés ici.

Un questionnaire 'blanc' est fourni pour qu'il puisse être photocopié et utilisé par les élèves. Veuillez noter que pour la question 7 relative à l'avortement, un nombre plus élevé d'options va devenir disponible de sorte que, pour l'avenir, le choix effectué peut ne pas être le seul possible (voir les informations précédentes).

Le questionnaire et les résultats restent sous copyright.
© The Telegraph, 1993



Q1. Sur la génétique, vous considérez-vous comme étant? (Cochez une case seulement)

Réponses	%
Très bien informé	5
Raisonnement informé	42
Pas très informé	34
Pas du tout informé	20

Q2. Supposez que votre famille soit touchée par une maladie. Vous savez qu'une personne en particulier peut ne pas souffrir de cette maladie, mais peut la transmettre à ses propres enfants. Avant d'avoir un enfant, seriez-vous (ainsi que votre partenaire) disposé à subir un test pour savoir si vous allez lui transmettre une maladie invalidante ou mortelle?

Réponses	%
Oui, mais seulement pour savoir si je peux bientôt manifester les symptômes de la maladie	12
Oui, pour l'amour de mon enfant	47
Oui, pour savoir à quoi s'en tenir tous les 2	25
Non	11
Ne sais pas	1

Q3. Supposez que vous ayez de fortes chances de contracter une maladie cardiaque à l'âge de 40 ans. Si les médecins faisaient ce diagnostic à 21 ans, voudriez-vous qu'ils vous le disent? (Plusieurs réponses possibles)

Réponses	%
Oui, parce que j'ai le droit de savoir	56
Oui, mais seulement si je peux adapter ma vie pour réduire les risques	39
Non	11
Ne sais pas	3

Q4. Etes-vous partisan du droit à sélectionner ou altérer les gènes de caractères héréditaires spécifiques dans la prochaine génération d'enfants? (Plusieurs réponses sont possibles)

Réponses	%
Oui, pour soulager la souffrance ou l'infirmité	51
Oui, pour prolonger la vie d'une personne destinée à une mort prématurée	29
Oui, pour engendrer un comportement socialement utile	4
Oui, pour éliminer des caractères socialement indésirables	7
Non, aucune de ces justifications n'est valable	35
Ne sais pas	7

Q5. Les médecins pourraient bientôt être capables de traiter des maladies héréditaires mortelles, comme la mucoviscidose, par un procédé de transplantation de gènes pour 'réparer' les propres mécanismes du corps humain. Seriez-vous disposé à accepter ce traitement s'il devait vous sauver la vie? (Cochez une seule case)

Réponses	%
Tout à fait disposé	70
Peu disposé	17
Pas très disposé	3
Pas du tout disposé	4
Ne sais pas	6

Q6. Les compagnies d'assurance pourraient utiliser l'information génétique issue d'un test sanguin pour cibler leurs polices, par exemple en n'assurant les personnes susceptibles de développer une maladie qu'à la condition de payer une prime supplémentaire. Les employeurs pourraient dépister leurs salariés, par exemple pour éviter d'embaucher pour un travail avec des produits chimiques des personnes à risque de cancer. Dans quelles circonstances, les compagnies d'assurance et les employeurs, pourraient-ils avoir accès à l'information génétique?

Réponses	%
Toutes les fois qu'elles le considéreraient comme nécessaire	8
Seulement si l'individu est réputé porteur du gène d'une maladie grave	10
Seulement si un organisme gouvernemental habilité contrôle l'utilisation de l'information	9
En aucune circonstance	68
Ne sais pas	8

Q7. Des gènes défectueux peuvent provoquer des maladies comme la dystrophie musculaire et certains cancers. Si des tests génétiques pratiqués sur votre enfant à naître montrait qu'il serait atteint d'une maladie invalidante à l'âge de 16 ans, que feriez-vous en tant que parent? (Cochez une seule case)

Réponses	%
Je choiserais l'avortement	38
Je ne ferais rien en espérant le développement d'un traitement	24
Je ne ferais rien car je considère l'avortement comme inacceptable	14
Ne sais pas	23

Questionnaire sur la génétique humaine



Q1. Sur la génétique, vous considérez-vous comme étant? (Cochez une case seulement?)

- Très bien informé
- Raisonnement informé
- Pas très informé
- Pas du tout informé

Q2. Supposez que votre famille soit touchée par une maladie. Vous savez qu'une personne en particulier peut ne pas souffrir de cette maladie, mais peut la transmettre à ses propres enfants. Avant d'avoir un enfant, seriez-vous (ainsi que votre partenaire) disposé à subir un test pour savoir si vous allez lui transmettre une maladie invalidante ou mortelle?

- Oui, mais seulement pour savoir si je peux bientôt manifester lessymptômes de la maladie
- Oui, pour l'amour de mon enfant
- Oui, pour savoir à quoi s'en tenir tous les 2
- Non
- Ne sais pas

Q3. Supposez que vous ayez de fortes chances de contracter une maladie cardiaque à l'âge de 40 ans. Si les médecins faisaient ce diagnostic à 21 ans, voudriez-vous qu'ils vous le disent? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, parce que j'ai le droit de savoir
- Oui, mais seulement si je peux adapter ma vie pour réduire les risques
- Non
- Ne sais pas

Q4. Etes-vous partisan du droit à sélectionner ou altérer les gènes de caractères héréditaires spécifiques dans la prochaine génération d'enfants? (Plusieurs réponses sont possibles)

- Oui, pour soulager la souffrance ou l'infirmité
- Oui, pour prolonger la vie d'une personne destinée à une mort prématurée
- Oui, pour engendrer un comportement socialement utile
- Oui, pour éliminer des caractères socialement indésirables
- Non, aucune de ces justifications n'est valable
- Ne sais pas

Q5. Les médecins pourraient bientôt être capables de traiter des maladies héréditaires mortelles, comme la mucoviscidose, par un procédé de transplantation de gènes pour 'réparer' les propres mécanismes du corps humain. Seriez-vous disposé à accepter ce traitement s'il devait vous sauver la vie? (Cochez une seule case)

- Tout à fait disposé
- Peu disposé
- Pas très disposé
- Pas du tout disposé
- Ne sais pas

Q6. Les compagnies d'assurance pourraient utiliser l'information génique issue d'un test sanguin pour cibler leurs polices, par exemple en n'assurant les personnes susceptibles de développer une maladie qu'à la condition de payer une prime supplémentaire. Les employeurs pourraient dépister leurs salariés, par exemple pour éviter d'embaucher pour un travail avec des produits chimiques des personnes à risque de cancer. Dans quelles circonstances, les compagnies d'assurance et les employeurs, pourraient-ils avoir accès à l'information génétique?

- Toutes les fois qu'elles le considéreraient comme nécessaire
- Seulement si l'individu est réputé porteur du gène d'une maladie grave
- Seulement si un organisme gouvernemental habilité contrôle l'utilisation de l'information
- En aucune circonstance
- Ne sais pas

Q7. Des gènes défectueux peuvent provoquer des maladies comme la dystrophie musculaire et certains cancers. Si des tests génétiques pratiqués sur votre enfant à naître montrait qu'il serait atteint d'une maladie invalidante à l'âge de 16 ans, que feriez-vous en tant que parent? (Cochez une seule case)

- Je choiserais l'avortement
- Je ne ferais rien en espérant le développement d'un traitement
- Je ne ferais rien car je considère l'avortement comme inacceptable
- Ne sais pas