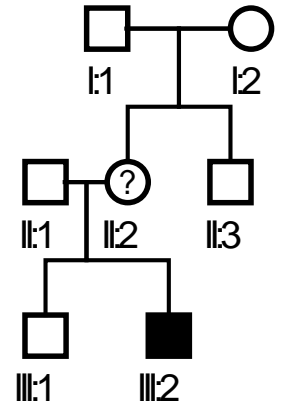


Conseil génétique et diagnostic anténatal : comment aborder les affections génétiques et épigénétiques ?

Dr. Gwenaël Nadeau

02/12/2016

Spécificités du conseil génétique



- Évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple
- proposer différentes solutions de prévention qui s'offrent à lui et de l'aider dans sa décision.
- Adressé à un couple et non à un individu, concerne une tierce personne, le fœtus ou l'enfant à venir
 - Couples après la naissance d'un 1^{er} enfant (fœtus) atteint d'un syndrome malformatif ou d'une maladie génétique (métabolique néonat.)
 - Fausses couches à répétition
 - Un des conjoints atteint d'une pathologie ou un antécédent familial
 - Maladie génétique à expression tardive, diagnostic présymptomatique
- Prestations des services de génétique médicale
 - Intégration du conseil génétique dans les soins de santé primaires dans les domaines de la génétique et de la médecine prédictive / Sensibilisation communautaire
 - information à la parentèle
 - Problème éthique / secret médical



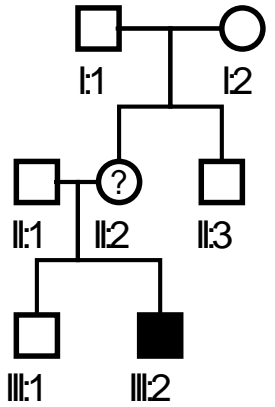
Le conseil génétique



- Indispensable pour
 - Protéger l'autonomie des individus ou des couples
 - Respecter leur droit à une information complète et les solutions possibles
- Processus rigoureux
 - Doit être attentif au contexte socio-culturel, psychologique, légal, religieux, éthique
 - Caractère pédagogique, librement consenti et non obligatoire
 - Permettre aux personnes confrontées à des risques génétiques
 - de prendre des décisions éclairées en fonction de leurs valeurs
 - d'appliquer les mesures dictées par ces choix
- Domaines d'applications
 - Hérité mendélienne et multifactorielle, diagnostic prénatal, oncogénétique, neurogénétique, pédiatrie, cardiovasculaire, endocrinologie, nutrition et troubles du métabolisme...



Quand doit il être délivré?



- Antécédent familial concernant un premier enfant du couple:
 - trop précoce : la consultation risque d'être mal acceptée par un couple uniquement préoccupé par l'avenir de l'enfant
 - trop retardée, elle risque d'être négligée par le médecin traitant et la famille et seulement sollicitée lorsqu'une grossesse ultérieure est déjà en cours, ce qui complique singulièrement le conseil génétique.
- Idéalement : avant une grossesse
 - Avoir le temps de préciser le diagnostic, de compléter l'enquête familiale, de réaliser d'éventuels examens complémentaires et d'accompagner psychologiquement le couple dans sa décision.



Pathologies génétiques

- **Anomalies chromosomiques**
 - 0,7 % des nouveaux-nés vivants (86 % anomalies de nombre et 14 % de structure)
 - 7 % des décès en période périnatale, 50 % des FCS
- **Maladies monogéniques**
 - 1 % des nouveau-nés vivants
 - Toutes les maladies ne s'expriment pas dès la période fœtale ou à la naissance : 10 % des maladies mendéliennes sont des maladies de l'adulte
- **Affections multifactorielles ou complexes:**
 - 15% des individus porteurs de mutations sur des gènes de susceptibilité
- Variations génétiques (polygéniques) et environnementales responsables de la pathologie ou d'une prédisposition
- Distribution familiale non mendélienne
- Expressivité très variable inter- et intra-familiale
- Désordres du développement : la plupart des malformations congénitales
- Désordres métaboliques: la plupart des maladies de l'adulte



De la génétique vers l'épigénétique...



- La génétique : impact majeur dans le développement de nombreuses maladies
 - Évidente pour les maladies mendéliennes
- Rôle dans les maladies complexes?
 - Nombreux facteurs, inhérents à l'environnement
 - impact immédiat / à court et moyen terme sur la santé
 - effets inter- et transgénérationnels
- Les interrelations gènes-environnement à l'origine des maladies complexes sont d'autant plus difficiles à appréhender que peuvent intervenir de nombreuses modifications dites épigénétiques
 - ces marques s'apposent sur les gènes tout au long du développement (*in utero* +++)
 - des événements survenant pendant la période foetale et les premières années de vie peuvent entraîner des modifications inapparentes du développement prédisposant à certaines maladies chroniques à l'âge adulte
- DOHAD developmental origin of health and adult diseases



Définition épigénétique

- Du grec *epi* « au dessus de » et de *genno* « donner naissance »
- processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN.
- implications de l'environnement sur les gènes et le phénotype
- L'ensemble des marques épigénétiques, activatrices et inhibitrices, d'une cellule constitue son «épigénome» qui la différencie des autres cellules de l'organisme

L'épigénétique

- La notion d'épigénétique a été formulée pour la première fois par Conrad Waddington en 1942



- « ...si l'on compare l'élaboration d'un être vivant à la construction d'une maison, les gènes permettent la synthèse des briques (...) mais l'agencement de ces briques, le nombre de briques à fabriquer à un moment donné ne sont pas le ressort du code génétique et dépendent de processus cellulaires interactifs. »



Epigénome : interface entre l'environnement et le génome

- Les modifications dans l'expression des gènes qui en résultent sont transmissibles au cours des divisions cellulaires, en régulant l'état de la chromatine. Comme elles n'entraînent pas de modification dans la séquence de l'ADN et sont, par nature, flexibles, elles sont, en principe, **réversibles**.
- Cependant, leurs conséquences, lorsqu'elles interviennent à certaines étapes clés du développement, peuvent être irréversibles, comme le prouvent des anomalies comme un nombre insuffisant de néphrons (contribuant à l'hypertension artérielle) ou de cellules B du pancréas (conduisant au diabète de type 2)
- mécanismes épigénétiques constituent le lien entre les gènes, immuables dans leur séquence, et l'environnement, sans cesse fluctuant.



Marques épigénétiques

3 mécanismes de l'expression des gènes:

- **méthylation de l'ADN** (qui réduit ou supprime cette expression. Cette modification est assurée par des enzymes appelées "ADN méthyltransférases".)
- **Organisation spatiale de l'ADN** : nombreuses modifications des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitination...)
 - État de compaction, empêchant l'accès des facteurs de transcription
 - Etat relâché, permettant l'accès des facteurs de transcription et la transcription des gènes.
- **action de micro-ARN non codants**
 - capacité d'interrompre le transfert de l'information par les ARN messagers / réglage fin de l'expression des gènes.



- en fonction du stade de développement et des conditions environnementales:
 - cellule dite "totipotente" des tous premiers stades embryonnaire → cellule spécialisée qui assure une fonction déterminée au sein de l'organisme adulte en n'utilisant qu'une partie de son patrimoine génétique.
- Ces mécanismes jouent un rôle crucial aux étapes critiques du développement - période intra-utérine, période postnatale, adolescence -, mais ils interviennent tout au long de la vie.



L'Épigénome perturbé par les agressions de l'environnement

- Ex 1 Augmentation avec l'âge de la déméthylation de l'ADN
 - profils épigénétiques des jumeaux homozygotes
 - catégories sociales défavorisées
 - exposition aux polluants environnementaux
- Ex 2 Augmentation des maladies chroniques avec l'âge est directement liée à l'accumulation des marques épigénétiques.
- Ex 3 OMS : Hausse mondiale de la mortalité par cancer / diffusion du mode de vie occidental.
 - hypoMet globale + hypermet de certains gènes suppresseurs des tumeurs.
 - nombreux cancérogènes : métaux, benzène, pesticides, dioxines, noir de carbone, fumées de diesel, nitrosamines...



L'Épigénome perturbé par les agressions de l'environnement

- Ex 4 : Progression des maladies allergiques (asthmes, rhinites allergiques, allergies alimentaires)
 - Accumulation dans les tissus de produits organiques de l'industrie et de l'agriculture (polychlorobiphényles, pesticides organochlorés, dioxines, phtalates)/pollution aérienne / mode d'alimentation occidental.
 - Exposition précoce , *in utero* : perturbations épigénétiques qui orienteraient la différenciation de des lymphocytes T, vers des phénotypes prédisposant aux allergies respiratoires (lignées TH2 et TH17).



Effets épigénétiques du stress

- Qualité des soins prodigués par la mère aux petits
 - Si « peu maternante », niveau de méthylation plus faible des gènes contrôlant les récepteurs cellulaires des GC de l'Hippocampe
 - Perturbation de l'axe HHS
 - Dérèglement de la réponse biologique au stress
 - À l'âge adulte accroissement des comportements anxieux
- Identique quand la mère elle-même est stressée pendant la grossesse



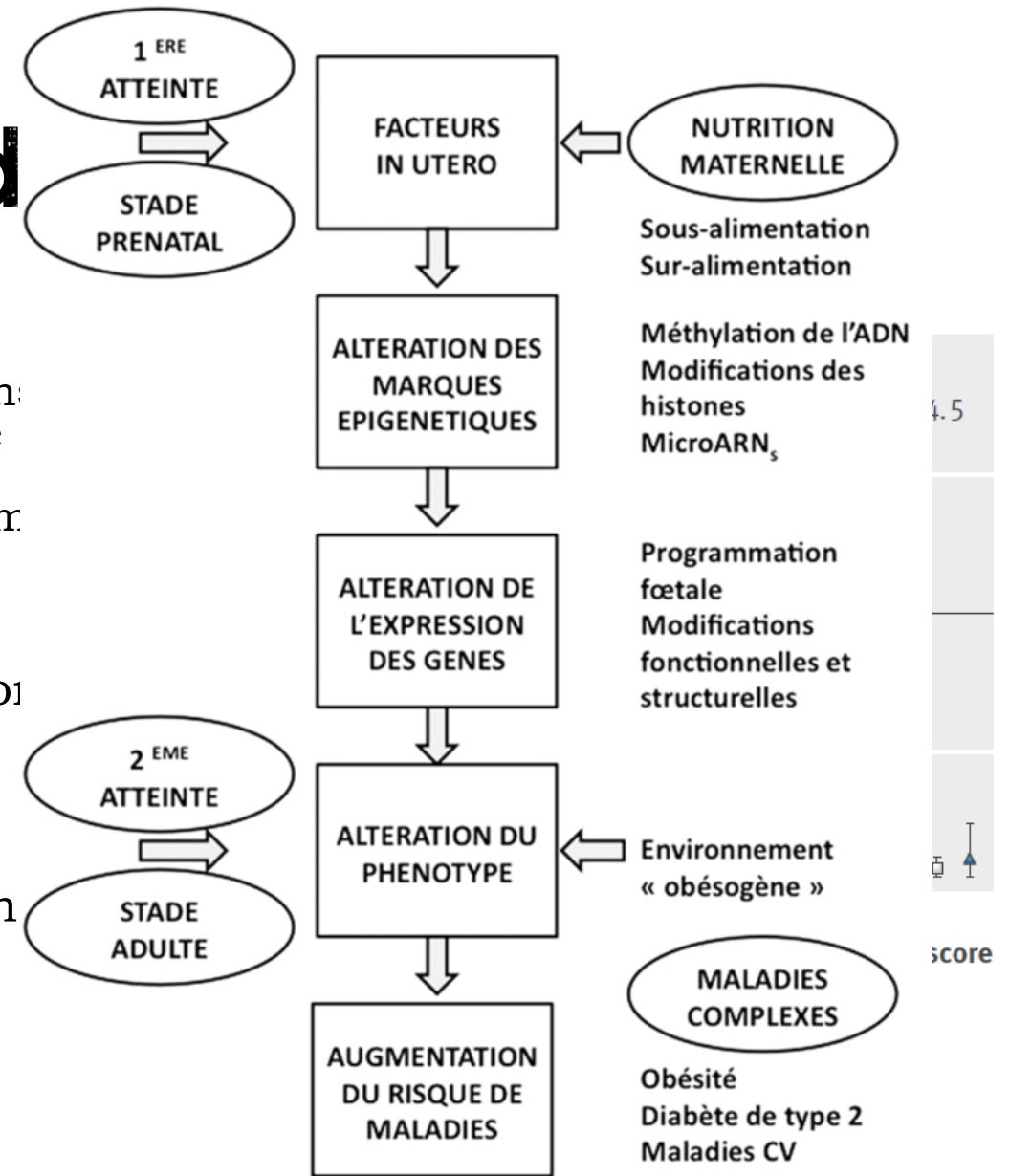
Origine foetale des maladies de l'adulte

- La période foetale est une période de grande adaptabilité mais aussi de grande vulnérabilité
 - Un faible poids de naissance traduit une croissance dans un environnement intra-utérin défavorable responsable d'une sous-nutrition foetale. L'adaptation à cet environnement aurait des conséquences à très long terme
- Des manipulations nutritionnelles chez la rate gestante (malnutrition calorique ou protéique, ligature des artères utérines) peut induire l'apparition chez la descendance à l'âge adulte: Diabète / hypertension artérielle / Vulnérabilité à l'hypoxie myocardique
- Expositions précoces en cause : Sous et surnutrition , expositions environnementales physiques et chimiques , Médicaments , Infections, Stress psychosocial ,
- Mode de vie défavorable (Tabac, Faible activité physique, IMC ≥ 25 kg/m² , Alimentation, Alcool)



Origine foetale des maladies

- La période foetale est une période de grande adaptabilité mais aussi de grande vulnérabilité
 - Un faible poids de naissance traduit une croissance dans un environnement intra-utérin défavorable responsable d'une sous-nutrition foetale. L'adaptation à cet environnement aurait des conséquences à très long terme
- Des manipulations nutritionnelles chez la ratte gestante (malnutrition calorique ou protéique, ligature des artères utérines) peut induire l'apparition chez la descendance à l'âge adulte: Diabète / hypertension artérielle / Vulnérabilité à l'hypoxie myocardique
- Expositions précoces en cause : Sous et surnutrition, expositions environnementales physiques et chimiques, Médicaments, Infections, Stress psychosocial,
- Mode de vie défavorable (Tabac, Faible activité physique, IMC ≥ 25 kg/m², Alimentation, Alcool)



Epigénétique et effets transgénérationnels

- modifications épigénétiques transmises au sein des lignées cellulaires,
 - remises à zéro à la conception, avant d'amorcer le processus de spécialisation associé au développement. Cela devrait interdire la transmission entre générations.
- MAIS réinitialisation n'est pas totale, **transmission intergénérationnelle** mise en évidence études *in vivo*,
 - souris mâles exposées à un stress chronique et leur progéniture a ensuite été étudiée. Les petits présentaient des modifications épigénétiques associées à un dérèglement de l'axe HHS et avaient un comportement anxieux. Dans la mesure où les mâles géniteurs n'avaient eu aucun contact avec leurs descendants, la seule voie susceptible d'expliquer la transmission de la vulnérabilité au stress était la transmission épigénétique par le sperme.
- Démontrer l'existence d'une transmission intergénérationnelle par l'épigénome chez l'homme est plus complexe,
 - Nécessiterait de pouvoir suivre 3-4 générations afin d'éliminer les autres modes de transmission de la vulnérabilité.



Espoir d'un prévention?



- Le développement de l'épigénétique ouvre de nombreuses perspectives
 - importance des **conditions sociales** sur la santé à long terme des enfants.
 - offre de **nouveaux moyens d'étude des effets des conditions environnementales** sur les stades précoces du développement.
- **Réversibilité des marques épigénétiques** : on peut envisager la possibilité de corriger les effets délétères de perturbations anciennes, y compris celles de générations antérieures, sous l'effet de changements environnementaux ou de thérapies visant les enzymes qui assurent la maintenance de l'épigénome.
 - Des inhibiteurs des ADN méthyltransférases ou des histones désacétylases
 - Des compléments alimentaires apportant les radicaux méthyl nécessaires à la méthylation de l'ADN
- Pour être efficace, il faut **agir le plus tôt** possible
 - Ex alimentation pendant la grossesse
 - Prévention touchant les jeunes adultes ,femmes enceintes, parents de jeunes enfants

