

### III Applications Générales :

De nombreux tests génétiques apportent des informations relatives à la santé des individus ou à celle de leur famille. Ces tests consistent à rechercher des anomalies sur la molécule d'ADN elle-même, ou à dépister des anomalies concernant le nombre ou la forme des chromosomes. Il faut distinguer les tests qui apportent des informations sur le patrimoine génétique transmissible, présent dans toutes les cellules de l'organisme (génétique constitutionnelle), et les tests qui informent sur l'état du génome de cellules tumorales (génétique somatique). En outre, d'autres tests permettent d'obtenir des informations sur la réponse à un traitement ou sur les risques d'effets secondaires (pharmacogénomique).

**1. Les tests de génétique constitutionnelle :** Les tests de génétique constitutionnelle (ou héréditaire) reposent sur l'étude du patrimoine génétique d'une personne, le plus souvent à partir d'une prise de sang. Ils peuvent être réalisés avant la naissance (test prénatal) ou après, à n'importe quel âge (test postnatal).

**Ces tests sont envisagés dans trois situations :**

*-Le diagnostic des maladies génétiques :* Un test génétique diagnostique est effectué en cas de symptôme pouvant évoquer une maladie génétique. Le test est alors associé à des examens complémentaires et permet souvent de mettre fin à l'errance diagnostique. La rapidité et les chances de succès du test varient en fonction du nombre de modifications génétiques, et surtout de gènes associés à la maladie : ces tests sont utilisés pour le diagnostic de maladies monogéniques (liées à des anomalies affectant un seul gène), dont le gène causal est identifié (mucoviscidose, hémochromatose héréditaire ou encore polypose colique familiale). Les tests génétiques diagnostiques peuvent être pratiqués chez des enfants et des adultes, mais également chez des fœtus si l'anomalie recherchée a déjà été identifiée chez un parent ou si une symptomatologie évoquant un trouble génétique a été dépistée au cours du développement fœtal, comme en cas de trisomie 21.

*-Le diagnostic de maladies pré-symptomatique (tests prédictifs)*

**\*Pour les maladies monogéniques :** Les tests génétiques prédictifs sont effectués chez des personnes qui ne présentent aucun symptôme, afin de prédire le risque de développer ultérieurement une maladie. Ces tests peuvent être hautement prédictifs : dans le cas de la maladie de Huntington, par exemple, la mutation cherchée est une condition nécessaire et suffisante pour développer la maladie.

**\*Pour les maladies multifactorielles :** Il existe des tests prédictifs en cancérologie, notamment proposés lorsqu'une mutation a déjà été identifiée dans la famille. Ces tests apportent une indication concernant le risque de développer la maladie, mais en aucun cas une certitude : les facteurs environnementaux et personnels contribuent largement à la survenue d'un cancer.

Exemple : lorsqu'une personne est porteuse d'une mutation sur le gène BRCA1 ou le gène BRCA2, son risque de développer un cancer du sein avant 70 ans est de 40 à 85%, alors qu'il est de 10% dans la population générale. Concernant le cancer de l'ovaire, le risque est de 10 à 60%, contre 1% dans le reste de la population. L'identification de cette susceptibilité permet une surveillance plus précoce et plus rigoureuse des sujets à risque (l'ablation des seins est parfois choisie par les patientes et l'ablation des ovaires recommandée en fonction de l'âge et du projet parental).

Le nombre de tests prédictifs en cancérologie devrait progresser dans les années à venir, en raison de la découverte permanente de nouveaux gènes de susceptibilité associés aux différents cancers.

**-Les tests de pharmacogénétique :** La pharmacogénomique consiste à étudier les caractéristiques génétiques d'un individu pour prédire la réponse de son organisme à un médicament : effets secondaires, risques de surdosages, ou encore inefficacité.

Ces tests permettent de détecter des variants génétiques associés à l'assimilation ou au contraire à la transformation/dégradation du médicament, par exemple un test développé permet de prédire la toxicité au traitement par 5-FU (chimiothérapie) en cas de cancers colorectaux ou du sein. Autre exemple, un polymorphisme du gène HLA est associé à une hypersensibilité à l'abacavir, un antirétroviral utilisé contre le VIH.

La pharmacogénétique n'en est qu'à ses débuts : grâce à l'analyse des données génétiques des patients inclus dans les essais cliniques, les laboratoires pharmaceutiques développent de plus en plus souvent des tests génétiques associés à la réponse ou à la toxicité d'un traitement.

**2. Les tests de génétique somatique :** Les tests de génétique somatique (non héréditaire) consistent à analyser le génome des cellules cancéreuses pour détecter des mutations survenues spécifiquement dans la tumeur et prédire la réponse à un traitement ciblé. Ils sont réalisés à partir d'une biopsie (ou d'une prise de sang pour les cancers hématopoïétiques). Compte tenu de l'arrivée massive de traitements ciblés en cancérologie, ces tests sont amenés à largement se développer.

**Méthodes d'étude des tests de génétique :** Deux principales approches d'analyses du génome sont utilisées dans le cadre des tests génétiques :

**1. La génétique moléculaire :** consiste à analyser la molécule d'ADN pour détecter des mutations ou autres anomalies de façon ciblée sur le génome. Elle fait appel à des techniques de biologie moléculaire.

**2. La cytogénétique :** consiste à étudier le nombre et la forme des chromosomes pour détecter des remaniements affectant des fragments chromosomiques ou des chromosomes entiers. Le plus souvent, cette étude s'appuie sur l'observation du

caryotype du patient, correspondant à la photographie de l'ensemble de ses chromosomes. C'est l'analyse la plus répandue chez les fœtus.

## IV. Test de Paternité et de criminalité

Les tests de criminalité ou les tests de paternité se fassent via la recherche de l'empreinte génétique, ou profil génétique, qui est le résultat d'une analyse génétique d'ADN, rendant possible l'identification d'une personne à partir d'une petite quantité de ses tissus biologiques (bulbe de cheveux, sang, salive, sécrétion vaginale, sperme).

L'empreinte génétique repose sur le fait suivant : bien que deux humains aient une large majorité de leur patrimoine génétique identique, un certain ensemble de séquences dans leur ADN reste spécifique à chaque individu (en raison du polymorphisme). Ce sont ces séquences spécifiques d'un individu que l'analyse d'empreinte génétique permet de comparer. Si un échantillon de cellules présente la même empreinte génétique qu'un individu, on peut soutenir que ces cellules proviennent de cet individu, ou de son éventuel jumeau monozygote.

Les empreintes génétiques sont utilisées en médecine légale pour identifier ou innocenter des suspects grâce à leur sang, leur salive, leurs poils, leur sécrétion vaginale ou leur sperme. Elles permettent également d'identifier des restes humains, de faire des tests de paternité, d'organiser le don d'organe, d'étudier des populations d'animaux sauvages

Traditionnellement, l'une des méthodes les plus sûres pour déterminer la présence d'un individu sur la scène d'un crime était le relevé des empreintes digitales. Depuis une quinzaine d'années, une nouvelle méthode est utilisée : la détermination des empreintes génétiques à partir d'ADN retrouvé sur le lieu du crime.

**Les techniques de détermination des empreintes génétiques** : repose sur des polymorphismes de séquence observés au sein de l'ADN nucléaire. Ces polymorphismes sont des portions d'ADN non codant où de courtes séquences vont être répétées un nombre variable de fois selon chaque individu.

On distingue les VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) où la séquence répétée est formée d'une vingtaine de bases, et les STR (Short Tandem Repeat) où la séquence répétée n'est que de 2 à 6 bases. Ces VNTR et ces STR sont isolés du reste de l'ADN par des enzymes de restriction qui vont couper l'ADN spécifiquement au niveau du fragment voulu. Après l'action des enzymes de restriction on obtient alors des fragments dont la taille correspond au nombre de répétitions de la séquence de base.

**La technique de Southern** : on peut étudier les différences de taille des fragments en les faisant migrer par électrophorèse et en effectuant un transfert sur une membrane hybridable par des sondes spécifiques. On peut ainsi étudier des profils de migration entre le ou les suspects et l'ADN retrouvé sur le lieu du crime. On utilise aussi cette technique dans le cadre de recherche de paternité.

La méthode d'identification de Southern a révolutionné le secteur de la preuve judiciaire, cependant ce procédé a ses limites : il faut une grande quantité d'ADN et il faut qu'il soit en bon état. C'est pourquoi l'étude de ces polymorphismes par la

technique d'amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) a très nettement augmenté les possibilités d'identification.

**Polymérase Chain Reaction (PCR) :** cette méthode consiste à une amplification spécifique des VNTR ou des STR, utiliser des quantités d'ADN de départ beaucoup plus faibles et même de l'ADN partiellement dégradé. La grande majorité des cas pratiques est résolue par une de ces deux techniques, mais lorsque les quantités sont vraiment infimes ou que l'ADN est très dégradé, on va alors utiliser une toute nouvelle technique : le séquençage de l'ADN mitochondrial.

**Le séquençage de l'ADN mitochondrial :** On étudie alors une région polymorphe de l'ADN mitochondrial comprise dans la région de contrôle de cet ADN. De par son polymorphisme, cette région est spécifique de chaque individu. On procède à un séquençage, c'est à dire une détermination base par base de la séquence, par la technique de Sanger et on compare les séquences du ou des suspects avec les séquences de l'ADN mitochondrial retrouvé sur le lieu du crime.