
Génétique

Introduction

I/ Qu'est-ce que la génétique ?

1/ La génétique

La génétique est une spécialité à part entière à l'internat.

Elle a pour but

- ◇ Identification des mécanismes physiopathologiques des maladies rares et fréquentes (on veut savoir les conséquences que cette maladie aura sur vous. Physio= physiologie, Pathologie= maladie)

- ◇ Diagnostique

- Positif = valider une supposition émise par le médecin du a un tableau clinique particulier , ou permettre d'identifier une maladie inconnue ou non supposée

Exemple : vous avez des symptômes particuliers qui, lorsqu'ils se retrouvent tous en commun pour un individu, vont faire penser à telle maladie. On effectue une vérification avec les méthodes de génétiques adaptées (ex : vous avez une perte de gout et d'odorat, et un peu comme un rhum. On suppose que vous avez le covid mais seul le test PCR (ou antigénique, enfin bref des méthodes d'analyse génétiques) va pouvoir l'affirmer ! (Autant vous avez juste chopper la crève en dormant avec le ventilateur à fond toute la nuit)

- Prénatal = avant la naissance, lorsque le médecin remarque des problèmes morphologiques

Exemple : on a un enfant qui va avoir et tel symptômes typiques de la trisomie 21. On va donc utiliser des méthodes génétiques (ici caryotype) pour vérifier si le problème vient bien du K 21 supplémentaire 🚩🚩

- pré-symptomatique = avant que les symptômes ne se déclarent.

Ex : Corée d'Huntington = maladie génétique neurodégénérative qui se déclare tard (un individu atteint paraît en bonne santé à 20 ans : la maladie ne se déclare que des années plus tard)

- ◇ Le Traitement

Tableau clinique (en gros)= ensemble de symptômes observables possibles spécifiques

2/ Définitions (rappel)

Gènes : régions d'ADN codant pour un ARN fonctionnel : soit un ARN messager qui va donner lieu à une protéine ou un ARN de structure, de transfert ou ribosomal

Locus : emplacement d'un gène sur un chromosome

Allèles : versions alternatives d'un même gène

Hétérozygote : individu portant deux versions (allèles) différentes d'un même gène, par exemple on peut avoir un allèle muté sur le chromosome 1 maternel et l'autre non muté = sauvage (en gros normal, commun) sur l'autre chromosome 1 paternel

Homozygote : individu portant 2 allèles identiques d'un même gène
S'il porte les deux versions mutés d'un gène il sera homozygote malade (en cas de mutation délétère). Au contraire, s'il porte les deux versions sauvages (donc saines du gène), on parlera d'homozygote normal.

Hémizygote : individu portant un seul allèle = concerne uniquement les gonosomes X ou Y
Un garçon peut donc être hémizygote en portant un seul allèle sur son chromosome X, mais pas sur son Y

Hétérozygote composite : individu portant deux allèles mutés différents pour un même gène
Il ne sera pas homozygote muté ! Il aura un allèle avec la mutation A et sur l'autre chromosome une mutation B

Autosomique : relatif aux K (chromosomes) non sexuels (= le 1, le 2, etc...)

≠ **Gonosomes** = K sexuels.

Les K dits autosomes tout comme les gonosomes sont présents dans toutes les cellules de notre corps

A bien différencier des :

Cellules somatiques : l'ensemble de nos cellules SAUF les gamètes

Cellules germinales : nos gamètes

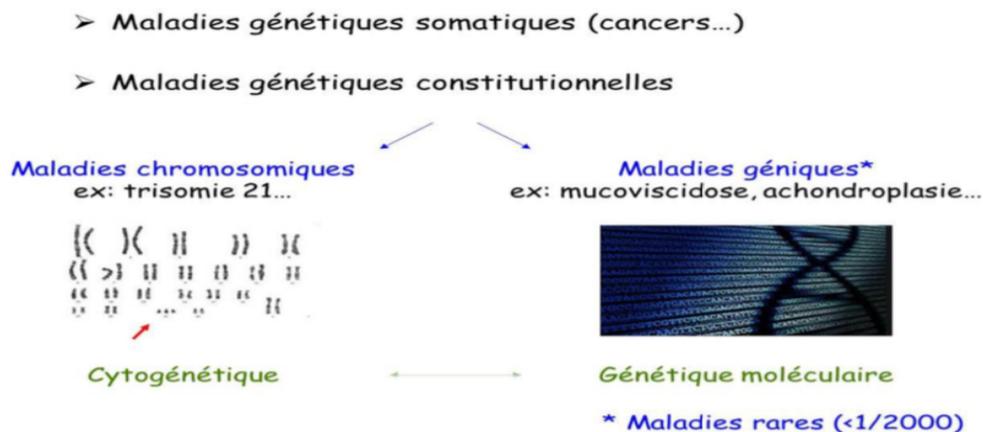
3/ Types de maladies génétiques

Il existe deux groupes de maladies génétiques : les maladies génétiques somatiques et les maladies génétiques constitutionnelles.

- ◇ **Maladies génétiques somatiques** : touche les cellules somatiques
(ex : accumulation de cellules somatiques mutés aboutissant à une tumeur).
Concerne la plupart des cancers.
- **NE SE TRANSMET PAS À LA DESCENDANCE** ++

- ◇ Maladies génétiques constitutionnelles : mutations génétiques touchant les cellules germinales (généralement présentes dans toutes les cellules de notre corps, elle nous « constitue »)
 - Peut donc se transmettre à la descendance
 - 2 types :
 - Maladies chromosomiques = liée à un problème avec un chromosome (pb de nombre, de forme...) ex : trisomie 21.
 - Techniques d'études nous permettant de déceler le problème => caryotype. On parle de **cytogénétique**
 - Maladies géniques = liée à la modification de la séquence d'ADN (concerne les maladies rares. Ex : achondroplasie)
 - Techniques d'études nous permettant de déceler le problème => **génétique moléculaire**

Je vous ai mis la diapo de la prof (datant de l'an dernier) car elle est assez schématisée, ça vous servira peut être pour apprendre ! (pour ce qui est des éléments non mis dans le texte mais présents sur la diapo, je vous conseille de l'apprendre si vous avez le temps, sinon pas de panique c'est du détail vous aurez le temps de le revoir ! Je ne vous demanderais à la TTR que ce que j'ai noté dans mon texte (la juste au dessus ;))



II/ Transmission des maladies génétiques

1/ Dominance et récessivité

Il existe différents moyens de transmettre des maladies génétiques à la descendance. Pour les comprendre, il est très important d'intégrer les notions de DOMINANCE et de RÉCÉSSIVITÉ.

- ◇ Un allèle dominant est celui qui S'EXPRIME. Il se note en majuscule. (ex : A)
- ◇ Un allèle récessif est celui qui ne s'exprime que si l'allèle complémentaire est récessif également. Il se note en minuscule. (ex : a).

Ainsi si l'on a un allèle A dominant et un allèle a récessif, c'est le A qui s'exprimera tandis que le a restera dans l'ombre.

Attention ! cela ne veut pas dire que l'on peut l'oublier !!! Un individu Aa sera porteur de l'allèle a même s'il ne l'exprime pas. Ainsi, il pourra le transmettre à sa descendance !

1/ Autosomique dominante ++

L'allèle qui s'exprime est un allèle dominant.

Lorsqu'on dit qu'il y a eu « transmission autosomique dominante », cela signifie que l'allèle malade qui est transmis domine sur l'autre. Ainsi,

- ◇ la personne atteinte a au moins un parent atteint.
- ◇ Les deux sexes sont atteints et la transmission se fait par les deux sexes (car autosomique= K non sexuel)
- ◇ un enfant issu du croisement d'un sujet atteint et d'un sujet non atteint à 50 % de chances d'être atteint

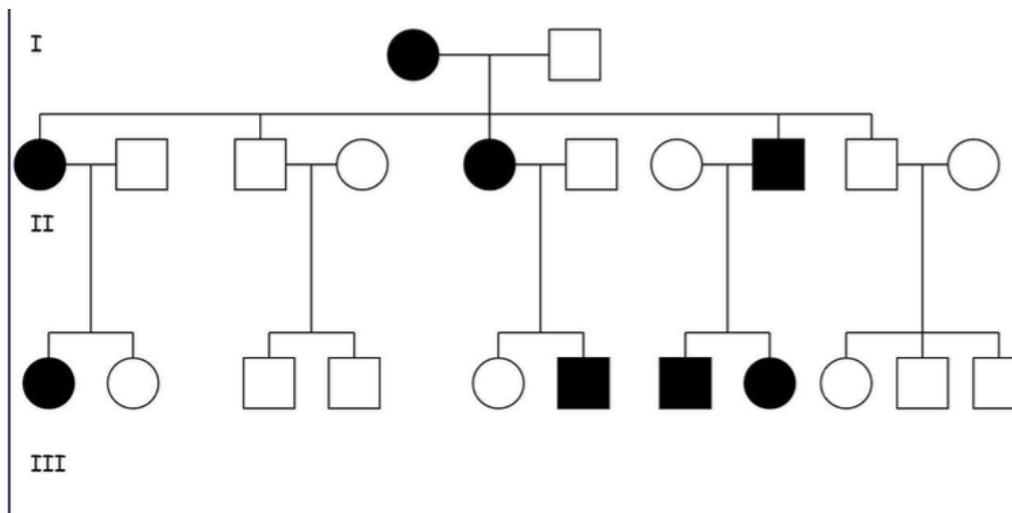
Si muté = A
Si non muté = a

Dominant

Recessif

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

On voit bien que la présence d'un seul gène malade dominant donne $\frac{1}{2}$ à l'enfant issu de cette union d'être malade !



Arbre généalogique : (en noir= atteint, en blanc= sujet sain. Un rond = femme, un carré = homme)

On reconnaît ici une **transmission verticale ++**. A chaque génération, on voit qu'il y a au moins 1 sujet atteint. Si jamais au niveau d'une génération aucun enfant n'est atteint, alors les générations d'après ne seront pas atteintes ! (sauf exception vu plus loin : pénétrance incomplète).

ATTENTION

Un enfant atteint a forcément un parent atteint, mais un parent atteint ne transmet pas forcément sa maladie !! ++ Il aura $\frac{1}{2}$ de la transmettre !!
car il possède deux allèles différents pour ce gène : celui malade et un sain (la plupart du temps) et avec une probabilité identique de transmettre l'un ou l'autre gène !

2/ Autosomique récessive

On est toujours dans une transmission autosomique = se transmet de la même manière par le père ou la mère car ne concerne pas les K sexuels (X ou Y).

- ◇ On parle de récessivité donc le malade a les deux allèles mutés= il est homozygote
- ◇ Une personne atteinte a habituellement des parents non atteints MAIS porteurs de l'allèle muté ! Ils sont dit « porteurs sains » et sont donc hétérozygote (càd qu'ils ont un allèle dominant sain et un allèle récessif muté)

Ici, les parents auront chacun une chance sur deux de transmettre leurs gènes malades, et donc $\frac{1}{4}$ d'avoir un enfant atteint (si bien sur les parents sont tous les deux porteurs sains !).

Si muté = A
 Si non muté = a

Dominant
 Recessif

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Si on a le père et la mère qui sont tous les deux porteurs sains, on aura $\frac{1}{4}$ d'avoir un enfant atteint.

	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa

Si on a 1 seul gène récessif malade, alors aucun enfant ne sera malade. Par contre il y aura $\frac{1}{2}$ pour qu'ils soient porteurs.

ATTENTION

Si un seul des parents est porteur du gène récessif malade, alors aucun enfant ne sera malade ++. Les enfants auront pas contre $\frac{1}{2}$ d'être porteur sain.

3/ Transmission liée aux gonosomes

A/ Recessives

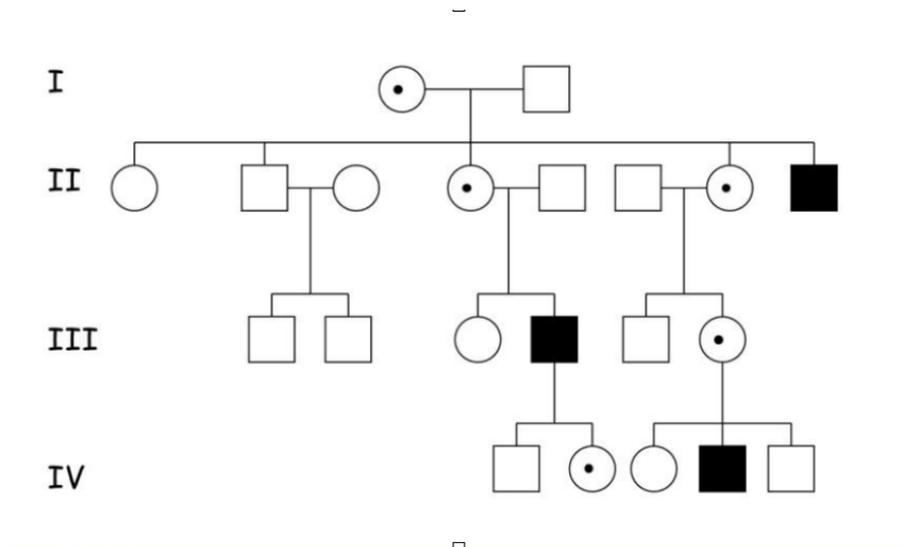
a/ Recessive liée à l'X

Ici on ne parle plus d'autosomes, mais de gonosomes, c'est-à-dire les K sexuels = X ou Y.

Rappel : Une femme a XX, un homme XY.

Ainsi, si nous avons une maladie récessive liée à l'X, on aura dans (presque) tous les cas :

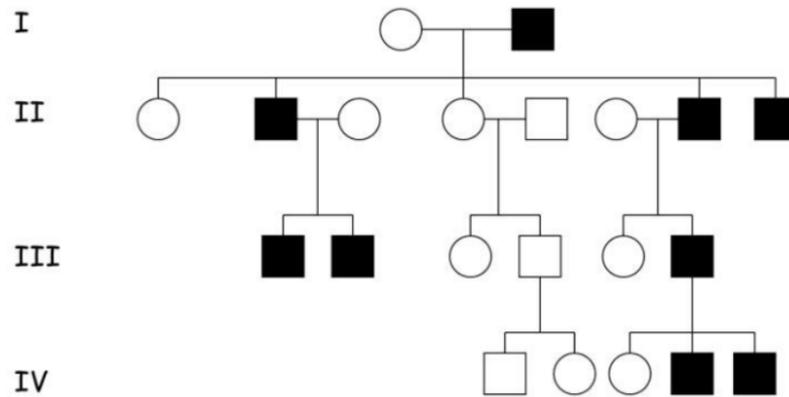
- ◇ Les femmes « porteurs sains » (puisque elles ont 2 X : cela va donc fonctionner comme une maladie récessive autosomique)
- ◇ Les hommes malades (puisque ils n'ont qu'un seul X, si leurs mère ou leurs père leurs transmet, ils seront forcément malades).



b/ Récessive liée a l'Y

Seul les hommes seront atteints (car ce sont les seuls porteurs du K Y).

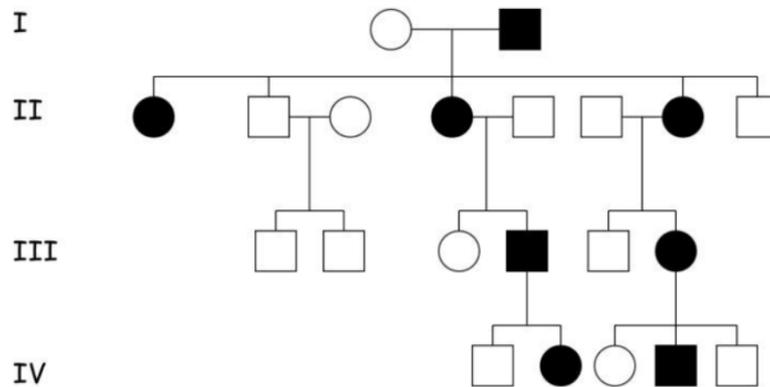
Il ne peut pas y avoir de porteurs sain : un homme porteur de l'allèle muté va forcément être malade.



B/ Dominante liée à l’X

Que ce soit une femme ou un homme, les deux seront atteints s’ils sont porteurs du gène malade.

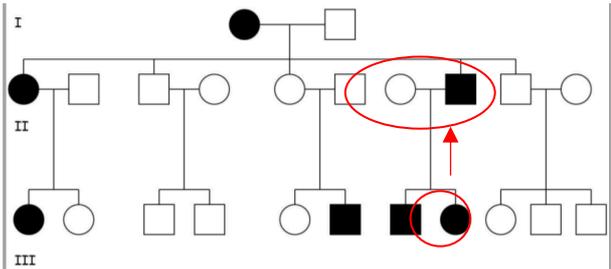
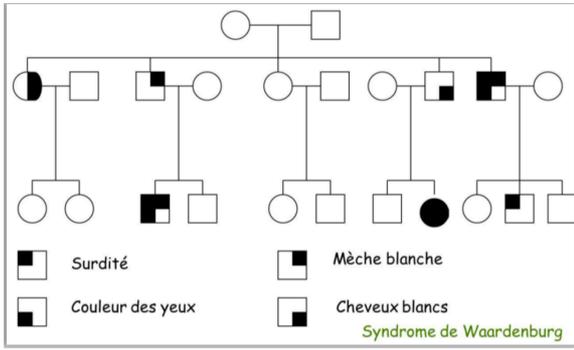
Ce type de transmission est rare ++, comparé à la transmission récessive liée à l’X qui est beaucoup plus fréquent.



Je vous laisse à ma co-tut Stabilodrey 🦋

III/ Facteurs modulant les règles de transmission

Les règles de transmission génétique semblent relativement simples. Mais il y a beaucoup de facteurs qui vont moduler ces règles de base, rendant plus difficile le conseil génétique.

<p><u>Pénétrance incomplète</u></p>	 <ul style="list-style-type: none"> • On est dans le cas d'une maladie autosomique dominante • Sauf que l'on remarque que l'on a un enfant malade alors que les parents sont sains : c'est normalement impossible dans une maladie autosomique dominante • En fait les parents sont bien porteurs de l'allèle muté MAIS cet allèle ne s'exprime pas (ça veut dire qu'ils n'ont aucun symptôme) • On a donc une diminution du risque de transmission de la maladie • Par exemple une mutation de 80% signifie que sur 10 individus porteurs de l'allèle muté, seulement 8 auront des symptômes • Une pénétrance complète = 100%
<p><u>Pénétrance complète mais âge dépendant</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ici on a une pénétrance de 100 % • L'allèle muté est présent mais la maladie se déclare tardivement, pendant une longue partie de la vie, on n'aura pas de symptôme • C'est le cas par exemple de certaines maladies neurodégénératives • ⚠ On ne parle pas de porteurs sains, mais d'individus qui n'ont juste pas encore l'expression de la maladie
<p><u>Variabilité d'expression</u></p>	 <ul style="list-style-type: none"> • Dans ce cas on a une maladie où l'allèle muté est le même MAIS le phénotype sera diff�rent selon les individus • Exemple : Syndrome de Waardenburg • On est donc dans l'incapacité de prédire la gravité de la maladie

	<ul style="list-style-type: none"> • Ici on peut avoir quelqu'un qui a une mèche de cheveux blancs (<i>pas ouf grave</i>) et quelqu'un qui peut être sourd (<i>légèrement plus chiant</i>)
<p><u>Néomutation</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • On va prendre l'exemple de l'achondroplasie (<i>je vais pas rentrer sur les détails de la maladie vous allez revoir ça plus tard</i>) • C'est une maladie autosomique dominante • On remarque que les parents ne sont pas atteints, mais ce n'est pas comme une pénétrance incomplète, les parents ne sont pas porteurs de l'allèle muté • C'est une mutation qui apparaît très tôt dans l'embryogénèse • Ce sont des mutations spontanées, les maladies apparaissant avec des néomutations sont donc des maladies rares • ⚠ Maladie génétique ≠ maladie familiale ⚠ +++ • On a tendance à associer une maladie génétique à une maladie héréditaire. Une maladie génétique signifie juste une maladie qui touche l'ADN. Certaines maladies touchent l'ADN mais il n'y a pas d'antécédents familiaux (comme ici) et d'autres maladies touchent l'ADN mais ne se transmettent pas à la descendance (cas de nombreux cancers)
<p><u>Mosaïcisme germinale</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le mosaïcisme c'est la co-existence de populations de cellules avec des différences d'ADN • Le mosaïcisme germinale c'est la même chose sauf que les cellules de la population en question sont des cellules GERMINALES (au niveau des gonies : spermatogonie ou ovogonie) (<i>vous reverrez ça en BDR</i>) • On retrouve 2 populations distinctes : 1 porteuse de la mutation et 1 population sauvage (saine) • On s'est rendu compte que dans certaines familles, plusieurs enfants sont atteints d'une même maladie grave (comme l'achondroplasie) et ça ne peut pas être uniquement le fruit du hasard • La mutation était présente chez l'un des 2 parents sous forme de mosaïcisme germinale (uniquement chez les ovocytes ou spermatozoïdes) ce qui explique que plusieurs enfants puissent être malades • ⚠ Il faut bien faire la différence avec une néomutation
<p><u>Phénomène d'anticipation</u></p>	

- Tagada – et Stabilo'drey

	<ul style="list-style-type: none">• On a ici aussi le cas d'une maladie autosomique dominante• Ça ressemble beaucoup à une variabilité d'expression à la différence que les symptômes ne sont pas aléatoires mais que la maladie s'aggrave systématiquement de génération en génération• Ex : Dystrophie myotonique de Steinard• Dans cette maladie on a une augmentation du nombre de nucléotides de la mutation (on comprend donc pourquoi la maladie est de plus en plus grave)
--	---

Conclusion

Pour conclure il y a beaucoup d'exceptions qui viennent compliquer les principes de transmission génétique de base. Ces variations rendent le **conseil génétique beaucoup plus dur**. Par exemple vous avez des parents qui viennent vers vous parce que leur 1^{er} enfant est atteint d'achondroplasie. Vous serez tenté de dire qu'il n'y a quasiment aucune chance pour qu'il y ait un 2^e enfant atteint d'achondroplasie, sauf si on est dans le cas d'un mosaïcisme germinale et non pas d'une simple néomutation.

Et voilà c'en est fini avec l'intro de génétique pour l'instant ! Bossez bien ce cours, l'air de rien il est super important et il est nouveau de l'année dernière donc ++! Bon travail les champions 🏆

Je n'avais pas fait de dédis la dernière fois (pour les gens qui savent pas ce que c'est en gros la vous vous en fichez mais arrivée à la fin du semestre ce sera toute votre vie) donc attention gros moment dediss

D'abord dédis aux ronéos et au tutorat parce que c'est clairement 2 choses indispensables pour réussir son année

Dédis aussi à Roxanne et à Carla qui entrent en PASS cette année, et dédis à vous qui avaient eu le courage de vous lancer dans cette bataille à vous en faire perdre des neurones

Et enfin, Grosse dédi à Madeline qui a été d'un soutien énorme pendant ma P1. Ayez une madeline dans vos vies <3 Pourquoi ? Tout simplement pour pleurer de rire quand elle vous raconte des anecdotes de sa vie, pour trainer dans les couloirs de l'immeuble et déranger tout le monde à cause de la machine, pour faire 300m de plus pour aller chercher les ronéos parce qu'on est pas douée, pour qu'elle vous raconte sa vie bizarre de fille venant de Causol... Bref, après ce que je viens de dire on dirait pas mais les las2 faites gaffe à elle, elle va tout peter cette année parce qu'elle est trop forte <3 Je te lâcherais pas Madeline !! aller maintenant va bosser la bioch ✨