

Introduction à la génétique médicale



!! Cette fiche n'est pas complète. Il s'agit d'une 1ère approche du cours et des points les + importants à retenir et à comprendre. Elle est à lire/apprendre après les cours de biomol / !!

--> Fiche relue et corrigée par Pr. Bannwarth

I) Définitions +++

- **Gène** = région d'ADN codant pour un ARN fonctionnel :

- Soit ARN messager → protéine ;
- Soit ARN de structure, de transfert ou ribosomal

- **Locus** = emplacement d'un gène sur un chromosome (K)

- **Allèle** = version alternative d'un même gène

- **Hétérozygote** = individu portant 2 allèles différents d'un même gène

- **Homozygote** = individu portant 2 allèles identiques d'un même gène

- **Hémizygote** = individu portant 1 seul allèle → concerne uniquement les gonosomes X et Y
Ex : pour les pathologies à transmission liée à l'X, le gène impliqué n'est situé que sur le KX donc les hommes ne portent qu'un seul allèle qu'il soit sauvage ou muté.

- **Hétérozygote composite** = individu portant 2 allèles mutés différents pour un même gène
Attention : il n'est pas homozygote muté. Il a un allèle avec la mutation A sur un K et un allèle avec la mutation B sur l'autre K.

II) Maladies génétiques

- **Maladies génétiques somatiques** = pathologies liées à l'accumulation de cellules somatiques
 → formation de tumeurs → pas de conséquences sur la descendance car ces mutations ne touchent pas à la lignée germinale.

Ex : les cancers (sauf quelques exceptions)

- **Maladies génétiques constitutionnelles** = mutations génétiques pouvant se transmettre à la descendance. On retrouve :

- **Les maladies chromosomiques** : ex : *Trisomie 21* : Le **caryotype** permet de voir tous les K en métaphase. Devant être formé de 2 chromatides, le K21 en a 3. *Le caryotype peut être considéré comme une encyclopédie dont chaque tome est représenté par un K.* La technique qui permet de déceler l'erreur est la **cytogénétique**= nombre de tomes.
- **Les maladies géniques** : liées à la **modification de la séquence de l'ADN**. *On change d'échelle : les K sont formés de pages, de lettres.* Notre rôle va être de déceler la faute d'orthographe parmi ces milliers de pages et de lettres afin d'identifier la modification de la séquence de l'ADN à l'origine de la maladie (ex : *mucoviscidose*, *achondroplasie*). La technique qui permet de déceler l'erreur est la **génétique moléculaire**= recherche de la faute d'orthographe. **Les maladies génétiques sont très nombreuses** (=plusieurs types) **et très différentes** (d'où la difficulté de les étudier) **mais rares**.

Ces deux techniques sont très liées → on parle aujourd'hui de cytogénétique moléculaire (frontière floue)

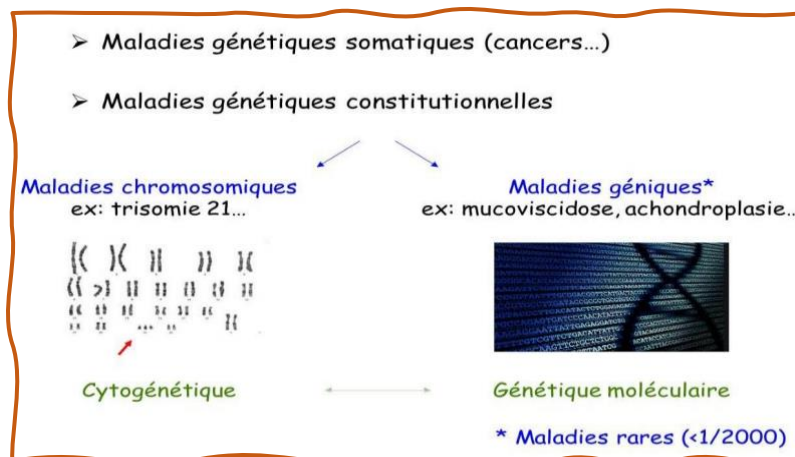


Schéma récap +++

III) Les règles de transmission

1) Modes de transmission des caractères héréditaires

- **Caractère héréditaire** : physiologique ou pathologique

- **Calculs de risques en génétique** :

- Calculs valables en termes de **probabilité** pour de grandes séries par addition d'arbres généalogiques de familles différentes ;
- *Attention*, on va obtenir des risques **théoriques**, mais en réalité le risque est toujours de 1 ou de 0 ;
- On considère qu'**une grossesse présente toujours des risques** (2 à 5% de risque d'avoir un problème allant du petit doigt surnuméraire à une pathologie plus grave neurologique...);
- Le rôle du généticien est donc d'**identifier les familles à risque** par rapport à la population générale, et d'essayer de faire baisser ce risque, bien qu'on ne puisse pas le rendre nul.

- **La transmission d'un caractère peut dépendre** :

- **D'un couple de gène** : caractère **mono-factoriel** dont la transmission suit les lois de l'hérédité **monogénique**.
Ex : maladies géniques rares gouvernées par deux allèles d'un même gène. Ce gène est si important qu'il suffit qu'il soit muté pour déclencher la maladie.
- **De plusieurs couples de gènes (majorité des cas)** : caractère **multifactoriel** dont la transmission suit les lois de l'hérédité **pluri-génique** et dépend fortement de facteurs environnementaux.
Ex : maladies très fréquentes comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde...

2) Les lois de Mendel :

- gouvernent la transmission de caractères **monogéniques héréditaires** +++ ;

- s'appliquent **exclusivement au génome nucléaire** puisque le génome mitochondrial est spécifique et entraîne des pathologies très spécifiques et particulières ;

- Stipulent que les gènes provenant des deux parents contribuent à **part égale** à la descendance.

3) Dominance et récessivité +++

Etudions les maladies monogéniques où les transmissions des caractères sont gouvernées par un système bi-allélique.

- Soit X=allèle dominant et x=allèle récessif :

- X est **dominant** si X est capable de s'exprimer à l'état hétérozygote (Xx)
- X est **récessif** s'il n'est capable de s'exprimer qu'à l'état homozygote (xx)
- X et Y sont **codominants** si tous les 2 s'expriment ensemble à l'état hétérozygote (XY)

/!\ Génotype//Phénotype :

- **Génotype** déterminé par les gènes et allèles d'un individu
- **Phénotype** correspond à la traduction de l'expression des allèles suivant les règles de dominance et récessivité

Ex non pathologique : les groupes sanguins :

Les allèles A et B sont dominants. L'allèle O est récessif.

Allèle d'un parent	Allèle de l'autre	Génotype de l'enfant	Groupe sanguin de l'enfant
O	O	OO	O
A	B	AB	AB
A	A	AA	A
A	O	AO	A
B	O	BO	B
B	B	BB	B

← **Phénotype**

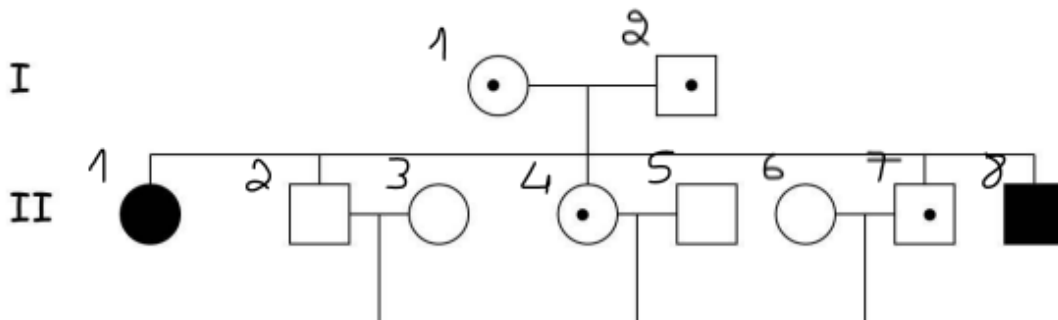
← **Codominance**

4) Les types de transmissions héréditaires

+++ c'est vraiment fondamental de savoir les reconnaître. Il faut absolument maîtriser les tableaux de croisement pour comprendre les différentes combinaisons possibles.



Comment lire un arbre généalogique ?



- ○ = femme

- □ = homme

- ● □ = femme/homme malade

- ○ □ = porteur sain

- Les chiffres romains (I, II) permettent de numéroter les générations

- Les chiffres arabes (1, 2) permettent de numéroter les individus au sein de la même génération

Ainsi, l'individu II,2 est le fils des individus I,1 et I,2.

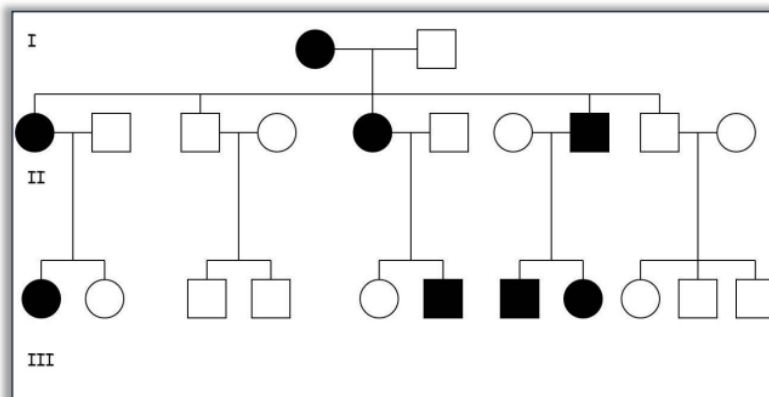
➤ Transmission autosomique dominante

- Une personne atteinte a au moins un parent atteint
- Les 2 sexes sont atteints
- La transmission se fait par les 2 sexes
- Un enfant issu du croisement d'un sujet atteint et d'un sujet non atteint a 1 risque sur 2 d'être atteint

Soit $s \rightarrow$ allèle sauvage récessif / $M \rightarrow$ allèle muté dominant

	s	S
s	ss	sS
M	sM	SM

Tableau de croisement à tracer à chaque fois que vous avez un doute (fondamental)



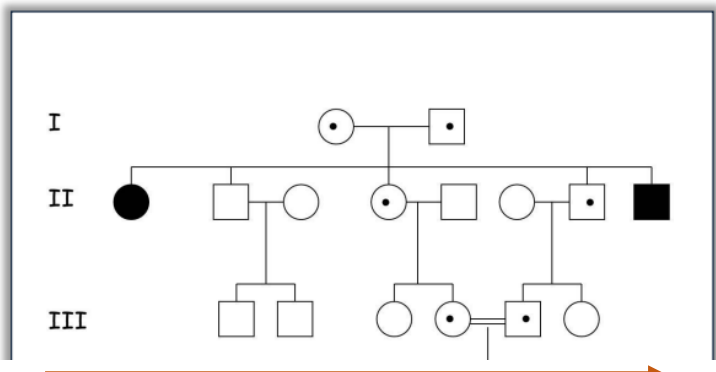
Transmission verticale
(=individus atteints sur plusieurs générations successives)

➤ *Transmission autosomique récessive*

- Une personne atteinte a habituellement des parents normaux
- Les parents de sujets atteints sont « porteurs sains »
- Les 2 sexes sont atteints
- La consanguinité des parents accroît l' incidence
- Pour un couple ayant un enfant atteint le risque de récurrence pour la grossesse suivante est de 1/4

Soit S → allèle sauvage dominant / m → allèle muté récessif

	S	m
S	SS	mS
m	Sm	mm

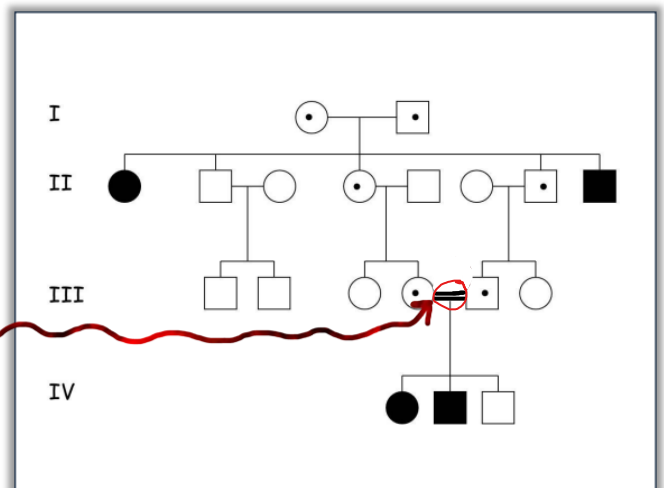


Transmission horizontale (=les parents ne sont pas atteints mais porteurs et ont des enfants malades et sains + il n'y a pas d'antécédents de maladie dans la famille mais les enfants d'une même génération sont souvent atteints)

- Cas particulier : la consanguinité



⚠ Consanguinité : cas rares + généralement un arbre à transmission autosomique récessive se schématise sur 2 générations car la transmission de la maladie ne continue normalement pas vers le bas

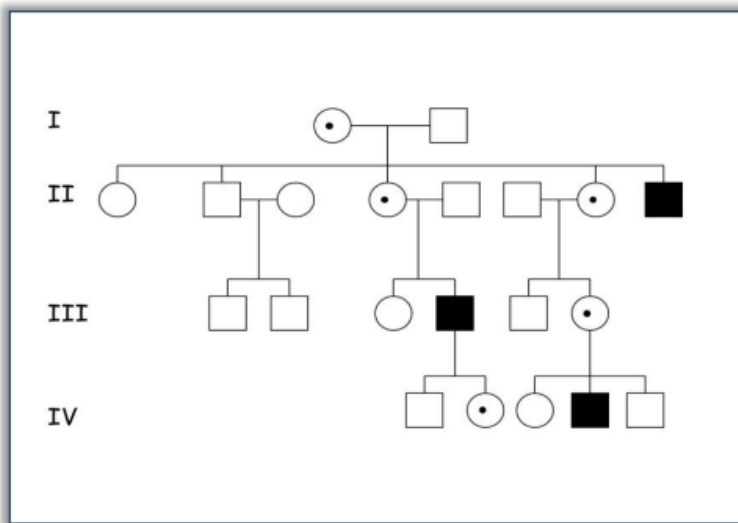


➤ *Transmission récessive liée à l'X*

- Atteint **presque exclusivement** les garçons
- Les garçons naissent habituellement de parents non atteints et les mères sont généralement conductrices asymptomatiques
- Les femmes peuvent être atteintes en cas de père atteint et de mère conductrice ou parfois par inactivation de l'X. (**consanguinité ++**)
- Les hommes ne transmettent pas à leurs fils les femmes conductrices ont 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint et 1 risque sur 2 d'avoir une fille conductrice

Alerte piège QCM : exclusivement → FAUX car atteint aussi, en + faible proportion, les filles

	X_s	X_m
X_m	S_m	mm
Y	S	m



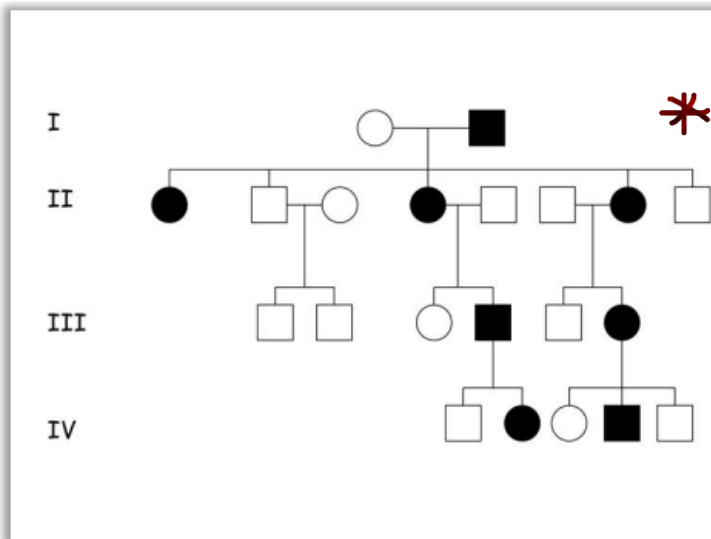
Arbre caractéristique de certaines maladies comme la myopathie de Duchenne (garçons malades et filles porteuses saines et conductrices)

➤ *Transmission dominante liée à l'X (très rare)*

- Les 2 sexes sont atteints mais les femmes le sont davantage que les hommes (*ex: en cas de parents atteints, la fille aura 100% de risque d'être malade alors que le garçon aura 50% de risque de l'être*)
- L'enfant d'une femme atteinte a, quelque soit son sexe, un risque sur 2 d'être atteint
- Toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, tous les garçons sont indemnes *

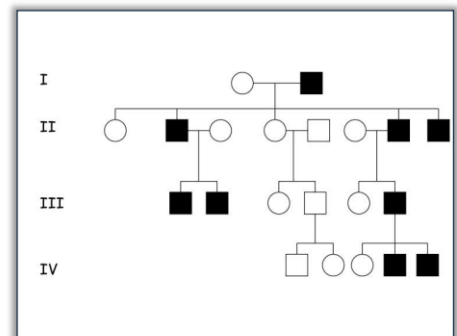


	X_M	X_s
X_M	MM	sM
Y	M	s



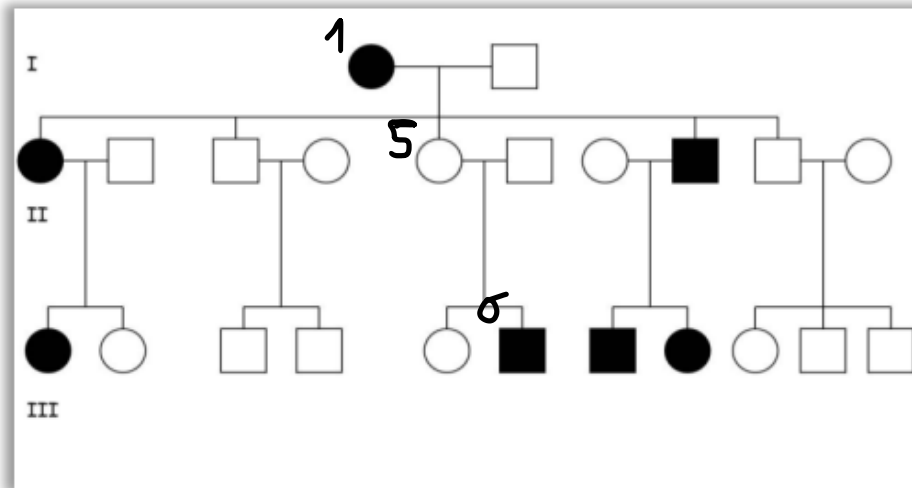
➤ *Transmission liée à l'Y*

- **Seuls les hommes sont atteints**
- **Les hommes atteints ont toujours un père atteint**
- **Tous les fils d'un homme atteint sont atteints**



5) Facteurs modulant les règles de transmission

➤ Pénétrance incomplète



➔ Mode de transmission autosomique car filles et garçons atteints et transmission dominante car verticale. Donc, tous les individus atteints ont au moins un parent atteint. Or, l'individu III,6 n'a aucun de ses parents atteints selon l'arbre généalogique. En réalité, l'individu II,5 a sa mère atteinte (I,1) et un fils atteint (III,6) ce qui prouve qu'elle est porteuse de l'allèle muté à l'état hétérozygote. Ce cas est donc une exception à la dominance, lié à la **pénétrance incomplète** = **saut de génération** : l'allèle muté (dominant) ne s'exprime pas chez II,5.

Pénétrance = % d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie

$$\text{Pénétrance (p)} = \frac{\text{nombre de sujets atteints}}{\text{nombre de sujets atteints} + \text{nombre d'hétérozygotes sains}}$$

risque de transmission = risque théorique (50%) x p (%)

Ainsi, la **pénétrance modifie le risque de transmission**.

⚠ Lorsque la pénétrance n'est pas totale, le risque pour un sujet sain, né d'un individu atteint, de transmettre la maladie n'est pas nul.

- La pénétrance peut être **complète** mais « **âge dépendant** ». Ces maladies apparaissent tardivement comme les maladies neurodégénératives (ex : *Chorée de Huntington*)

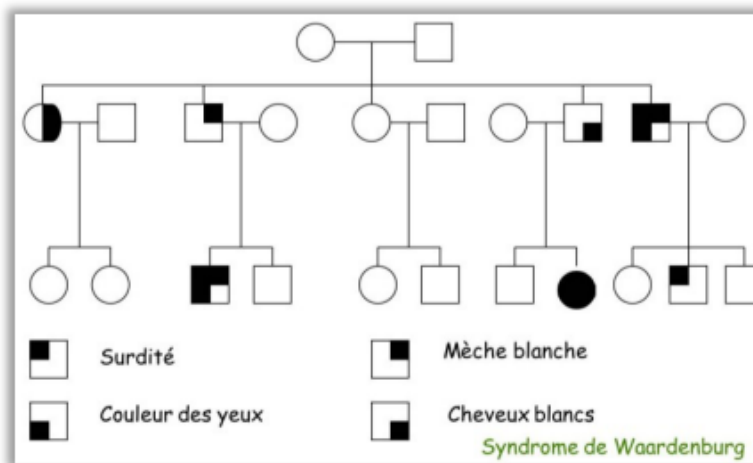
➔ Conseil clinique très complexe ➔ nécessité d'analyses moléculaires supplémentaires

➤ Variabilités d'expression problématique

La variabilité d'expression:

- Surtout pour les **transmissions dominantes**,
- Exceptionnelle dans les maladies récessives,
- Influence d'autres gènes et facteurs environnementaux qui interviennent pour moduler l'expression de cette mutation et **moduler la gravité de la maladie** (compliqué pour le conseil génétique).

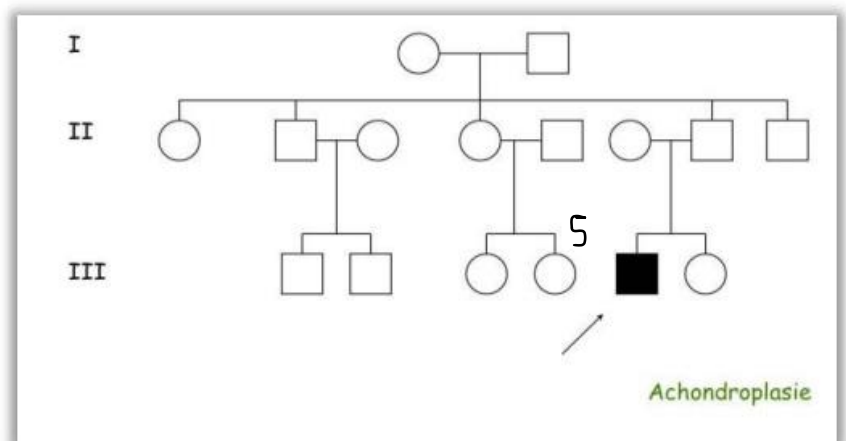
L'allèle muté induit un phénotype extrêmement différent d'un individu à l'autre dans une même famille. La difficulté réside dans le fait qu'on soit capable de dire que l'enfant a 1 risque/2 d'être malade mais en étant incapable de prévoir la symptomatologie (dans cet exemple allant d'une simple mèche blanche à une surdité) et donc la gravité de la maladie.



➤ Néomutations

L'achondroplasie est une notion très importante +++ que je ne vais pas détailler sur cette fiche de la tut' rentrée puisque vous le verrez bien + en détails avec Mathilde dans le 2^{ème} cours de génétique « Principes de biologie moléculaires et application en génétique médicale »

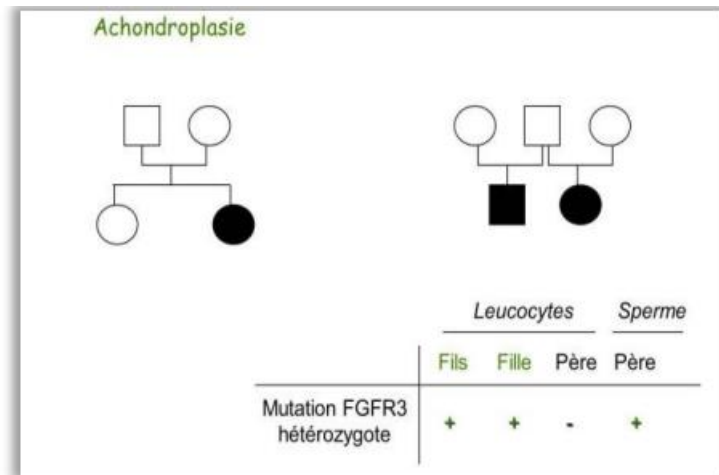
L'achondroplasie est une maladie **autosomique dominante** qui se caractérise notamment par un **nanisme (sans aucune déficience intellectuelle ++)**. Dans cette famille, il n'y a que l'individu III,5 qui est malade ce qui n'est pas du tout caractéristique de ce type de transmission. +++ : **90% des enfants naissent de parents de taille normale non atteints**. En effet, ces cas résultent d'une **néomutation** qui est apparue précocement dans l'embryogenèse non transmise par les parents. Si ce garçon a lui-même plus tard des enfants, pour chaque grossesse, il aura **1**



risque/2 d'avoir des enfants achondroplasies. Δ Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux qu'on ne s'adresse pas à une maladie génétique (génétique \neq familial)

➤ **Mosaïcisme germinale**

- **Mosaïcisme** = Coexistence de populations cellulaires génétiquement distinctes, liée à la survenue d'une mutation post-zygotique
- **Mosaïcisme germinale** = double population de cellules germinales, l'une porteuse de la mutation et l'autre non



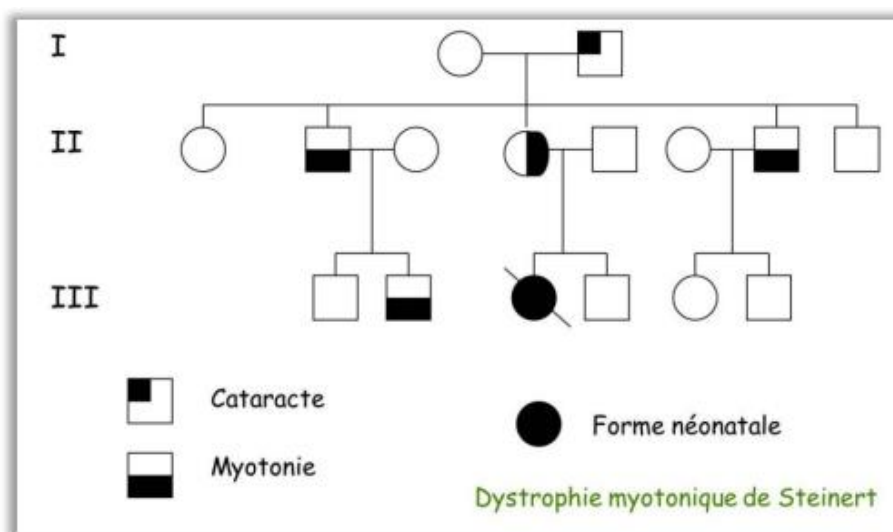
Arbre généalogique de gauche : La fille est achondroplase. Or, on sait que dans 90% des cas, il s'agit d'une néomutation ce qui est, vraisemblablement, le cas chez ce couple puisque les parents ont une taille strictement normale et ont une autre fille non atteinte. Donc le risque de ces parents de transmettre à nouveau une achondroplase est très faible puisque c'est le risque de la population générale.

Arbre généalogique de droite : Le même père a un autre enfant achondroplase avec une autre femme. Cela ne pourrait pas être simplement lié au hasard. Ainsi, après analyses, on ne trouve pas de mutation dans les cellules somatiques du père. En revanche, si on analyse ses spermatozoïdes, on va retrouver cette mutation dans certains spz et cellules germinales. Il y a donc au niveau de sa lignée germinale deux populations de gamètes : des gamètes sauvages, et des gamètes qui portent cette mutation. Il s'agit d'un **mosaïcisme germinale** qui explique l'achondroplase de ses 2 enfants.

➤ Phénomène d'anticipation

Le phénomène d'anticipation:

- S'applique aux maladies dominantes
- C'est une **aggravation du phénotype au fur et à mesure des générations avec une maladie qui va se développer plus tôt et être plus sévère**
- C'est lié à la présence de mutations particulières, dites instables par amplification de triplets (Steinert: amplification du triplet CTG dans la région 3' du gène)
- La sévérité du phénotype est corrélée à la taille de l'expansion



Conclusion : Pr. Paquis insiste beaucoup sur ces points qu'il faut maîtriser :

- Analyser un arbre généalogique
- Déterminer le mode de transmission qui détermine un risque de récurrence
- Une maladie génétique peut se présenter comme un cas sporadique ++, une pathologie ne doit pas être obligatoirement familiale pour être génétique.

BRAVO à toi d'avoir terminé cette fiche (même si tu n'as fait que la lire, c'est déjà très bien comme 1^{ère} étape) donc grosse dédicace à toi d'entamer cette merveilleuse aventure qu'est la P1. Ne lâche rien. Mais surtout pitié écoute-toi, écoute ton corps. Quand il te dit stop, tu prends une petite pause et hop au boulot ! Et on n'oublie pas de dormir +++

Si vous avez des questions/remarques, direction fofo (d'abord fonction recherche pour que vous gagniez du temps +++ puis si la question n'a pas déjà été posée, direction section correspondante du fofo) !

- Molka