

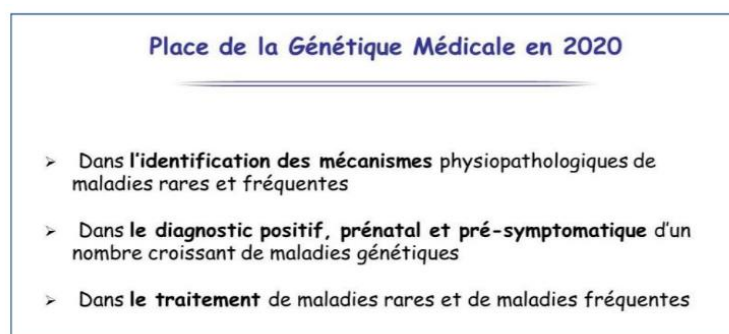
Introduction à la génétique médicale

I) La génétique médicale

1) Place de la génétique médicale en 2020

La génétique médicale en 2020 est une véritable spécialité médicale avec une option **clinique** et une option **biologique**.

Elle est impliquée dans **trois grands chapitres** de la médecine aujourd'hui :



- Elle est d'abord très impliquée dans **l'identification des mécanismes physiologiques de maladies rares et fréquentes** :

- Ce sont très souvent des techniques de biologie moléculaire qui permettent de résoudre des interrogations quant à la façon dont certaines pathologies surviennent et évoluent, ou encore pour trouver des stratégies pour les traiter.

- La place de la génétique médicale dans le **diagnostic est** de + en + importantes. On retrouve 3 types de diagnostic :

- **Diagnostic positif** : c'est une manière de **confirmer de manière certaine une maladie génétique**
- **Diagnostic prénatal** : dans certaines familles, il y a un risque très élevé d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. On peut, grâce à des techniques de cytogénétique ou de génétique moléculaire, faire un **prélèvement très précocement au cours de la grossesse pour savoir si l'enfant à naître sera atteint ou non de cette maladie génétique**. Si cette dernière est extrêmement grave et justifie un diagnostic prénatal et dans l'hypothèse que le fœtus est atteint, on pourra programmer une IMG (Interruption Médicale de Grossesse) si les parents le demandent
- **Diagnostic pré-symptomatique** : **faire le diagnostic d'une maladie à venir chez un individu qui va parfaitement bien**. Certaines maladies se déclenchent tardivement et on peut, notamment dans le cas de **maladies neurodégénératives**, en étudiant l'ADN

d'un individu qui va parfaitement bien, **prédire qu'il développera *un jour* la maladie** (*problème éthique ++*)

- Le 3^{ème} grand volet qui a permis à la génétique de faire beaucoup de progrès en médecine est le **traitement de maladies rares ou fréquentes** :

- Aujourd'hui, on a de véritables essais de **thérapie génique** qui fonctionnent dans le cadre de **maladies extrêmement graves**. En effet, la génétique moléculaire a été d'une grande importance avec la production des **protéines recombinantes**. *Ex : Dans les années 80, il y a eu des enfants hémophiles (= troubles de la coagulation sanguine). Pour lutter contre cette hémophilie, il fallait récupérer des prélèvements sanguins d'un grand nombre de donneurs, puis isoler, purifier à partir de ces prélèvements sanguins les facteurs anti-hémophiliques qui permettaient de lutter contre les hémorragies qui touchaient ses enfants. Mais dans les années 80, au moment de l'apparition du VIH (= virus responsable du sida), la majorité de ces enfants hémophiles ont été atteints de SIDA parce qu'ils avaient justement récupéré le virus à partir de nombreux donneurs qui avaient été prélevés pour traiter cette maladie. Alors, la génétique moléculaire a permis de faire produire à des organismes hétérologues des protéines humaines totalement inoffensives et ce grâce au génie génétique et à la possibilité de manipuler les gènes notamment humains et de les insérer dans d'autres organismes, de produire des protéines correspondantes (en l'occurrence pour traiter l'hémophilie : les facteurs anti-hémophiliques A et B). Ces protéines recombinantes sont ensuite utilisées en tant que traitement. Comme elles ne proviennent pas de donneurs humains, elles sont totalement dépourvues de risques infectieux, viraux ou bactériens. Aujourd'hui l'insuline et l'hormone de croissance sont fabriquées de cette façon : donc un grand nombre de traitements générés sont aujourd'hui inoffensifs grâce au développement de toutes ces nouvelles techniques de biologie moléculaire et de génie génétique.*

2) Quelques dates importantes (à ne pas négliger ++)

La Préhistoire de la génétique moléculaire : Fin du XIXe siècle (1865) → années 1970

- 1865 : les lois de Mendel, très importantes aujourd'hui, tout comme la théorie de l'évolution de Darwin quelques années avant (4-5 ans avant) qui était extrêmement innovante
- 1944 : L'ADN devient le support bio chimique de l'hérédité = substratum chimique de l'hérédité
- 1949 : l'anémie falciforme drépanocytose → **notion de maladie moléculaire**
- 1952 : certitude que les gènes sont constitués d'ADN, on commence à parler de **génétique Moléculaire**
- 1953 : Watson, Crick et Wilkins démontrent la structure en double hélice de l'ADN
- 1959 : Premier caryotype : on montre que la trisomie 21 est une **maladie chromosomique**

À partir de 1970 : les vrais débuts de la génétique moléculaire et du génie génétique

- 1970 : découverte des enzymes de restriction puis ADN recombinant, clonage... → Première découverte qui a permis de manipuler les séquences d'ADN
- 1976 : premier diagnostic prénatal
- 1982 : Première souris transgénique.
- 1986 : première localisation d'un gène responsable d'une maladie via la **génétique inverse*** : ce gène est le DMD*

*DMD = le + grand gène humain (mutation → myopathie de Duchenne) localisé sur le X

*Génétique inverse = collecte de données d'un grand nombre de familles présentant une myopathie de Duchenne puis analyse génétique par biologie moléculaire de ces familles
- Années 80 : on se rend compte de l'importance des techniques de génétique moléculaire dans les **pathologies cancéreuses**
- 1985 : on montre l'existence d'une **fusion génique** = réarrangement chromosomique de gènes dans une cellule somatique qui induit la dérégulation des 2 gènes impliqués dans cette fusion et qui induit des problèmes en termes de prolifération cellulaire entraînant très souvent des cancers. Ex : Dans le cadre de la fusion génique BCR/ABL, on aboutit à une pathologie hématologique qui est une LMC (leucémie myéloïde chronique)
- 1985 : **méthode PCR : Polymérase Chain Reaction +++** = possibilité d'amplifier une région d'ADN à partir d'une toute petite quantité d'ADN : Révolution des techniques → toutes les spécialités de la biologie utilisent la PCR.

À partir de 1990 : « explosion » de la génétique moléculaire = Avancée exponentielle

- 1990 : premier essai de thérapie génique
- 2001 : première version de la séquence du génome humain

→ C'est cette explosion de la génétique moléculaire qui nous permet de dire aujourd'hui que la génétique moléculaire et la radiologie interventionnelle sont les deux spécialités qui ont le plus fait avancer la médecine dans les 30 dernières années.

II) Définitions

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

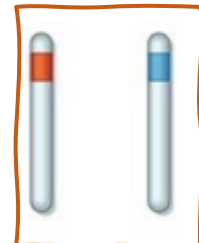
- Soit ARN messenger → protéine ;
- Soit ARN de structure, de transfert ou ribosomal

On a 27 000 gènes dont un grand nombre de régions non codantes

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

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

*Chez l'Homme, il y a 46 K dont 22 paires d'autosomes (=K non sexuels de la 1^{ère} à la 22^{ème} paire) et 1 paire de gonosomes (K sexuels **XX** ou **XY**). Ainsi, pour une paire de K homologues, il y a un K hérité du père et l'autre de la mère. Donc si on prend un gène à un locus spécifique du K1, on a 2 allèles de ce 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 (pas d'équivalent sur le Y)

- **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.

III) 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 ne sont pas des maladies familiales (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 chromosomes, la paire de 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** (<1/2000)

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

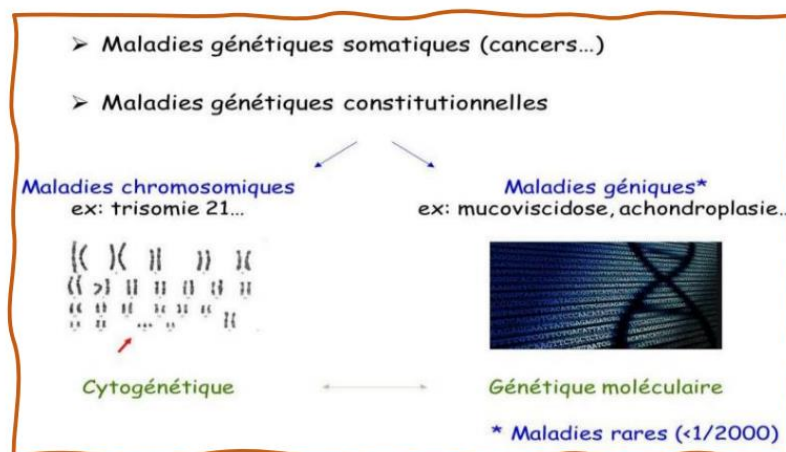


Schéma récap +++

IV) Principales classes de mutation (partie revue bien + en détails dans le module 2)

- **Délétion** : Perte d'un certain nombre de nucléotides avec rétablissement de la continuité (perte de 1 paire de base à plusieurs mégabases, exemple perte d'un A, T, C ou G)
- **Insertion** : Ajout de matériel génétique supplémentaire qui vient s'insérer dans la séquence sauvage de l'ADN (ajout de nucléotides), incluant des duplications
- **Substitution** : remplace une base par une autre
- **Mutations neutres** : variations nucléotidiques qui n'entraînent pas de variation de l'acide aminé (grâce au fait que le code génétique est dégénéré++)
- **Mutation faux-sens** : la conséquence va entraîner un changement d'AA dans la protéine correspondante → 1 acide aminé est remplacé par un autre
- **Mutation non-sens** : 1 acide aminé est remplacé par un codon stop → protéine plus courte
- **Mutation du site d'épissage** peuvent avoir des conséquences extrêmement délétères (beaucoup + détaillé dans le module 2 et en génétique)
- Les mutations les + graves vont être celles qui vont entraîner des décalages du cadre de lecture +++

V) 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... qui dépendent de combinaisons génétiques mais aussi de facteurs environnementaux

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**

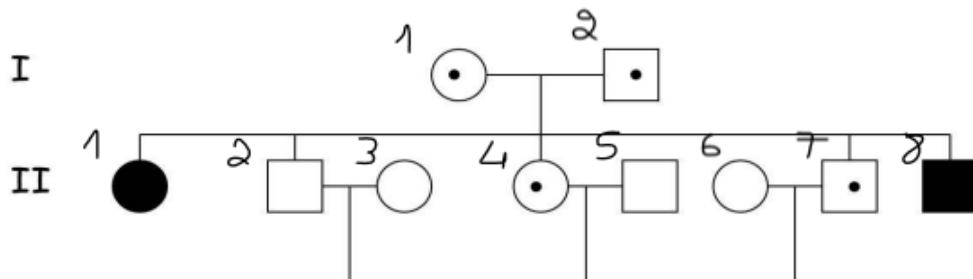
← **Codominance**

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

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

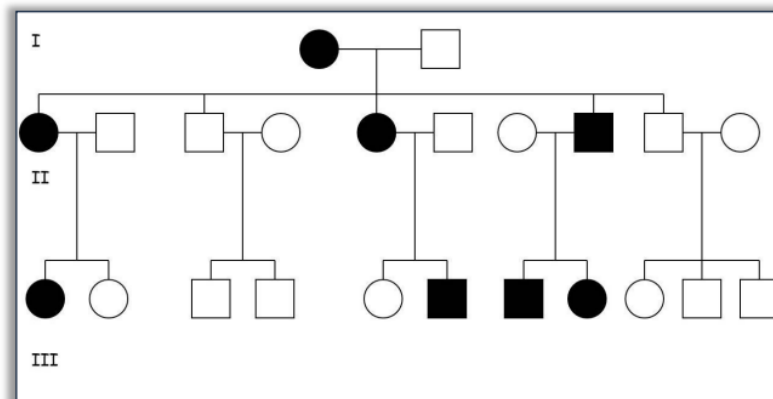
➤ Transmission autosomique dominante

- 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)



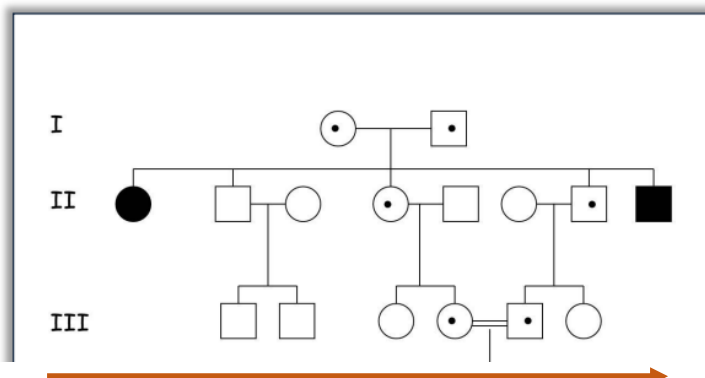
Transmission verticale
(=individus atteints sur plusieurs générations successives)

➤ *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

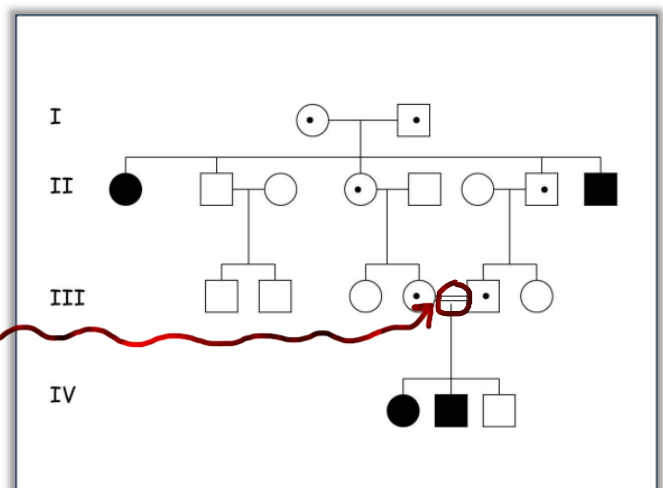


Transmission horizontale (=les parents ne sont pas atteints mais porteurs et ont des enfants malades et sains + il n'y a pas d'antécédents de maladie dans la famille mais les enfants d'une même génération sont souvent atteints)

- 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

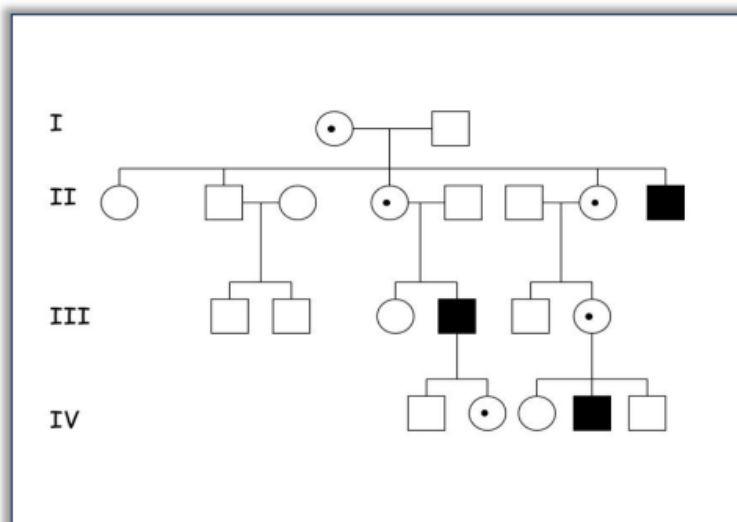


➤ Transmission récessive liée à l'X

- 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 ^{à leurs fils} pas, 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	Sm	mm
Y	S	m

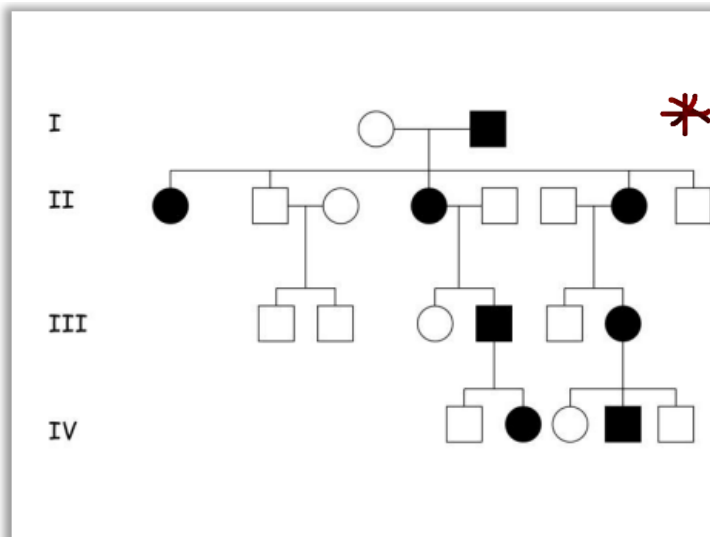


Arbre caractéristique de certaines maladies comme la myopathie de Duchenne (garçons malades et filles porteuses saines et conductrices)

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

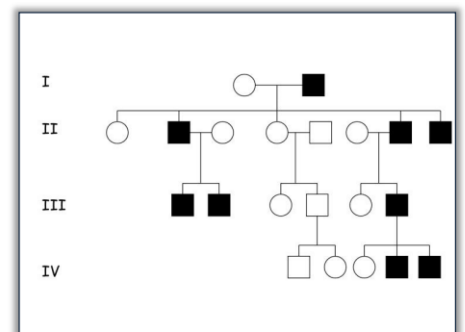
- Les 2 sexes sont atteints mais les femmes le sont davantage que les hommes (*ex : en cas de parents atteints, la fille aura 100% de risque d'être malade alors que le garçon aura 50% de risque de l'être*)
- L'enfant d'une femme atteinte a, quelque soit son sexe, un risque sur 2 d'être atteint
- Toutes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

	X_M	X_s
X_M	M	M
Y	M	s



➤ *Transmission liée à l'Y*

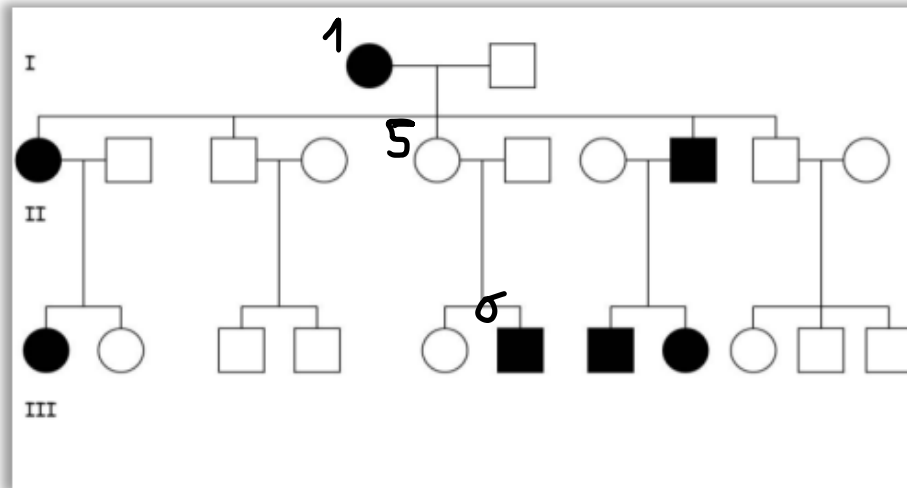
- Seuls les hommes sont atteints
- Les hommes atteints ont toujours un père atteint
- Tous les fils d'un homme atteint sont atteints



5) Facteurs modulant les règles de transmission

➤ Pénétrance incomplète

Se voit surtout pour les transmissions autosomiques dominantes



➔ 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

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

$$\text{risque de transmission} = \text{risque théorique (50\%)} \times p (\%)$$

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* : maladie autosomique dominante avec démence apparaît)

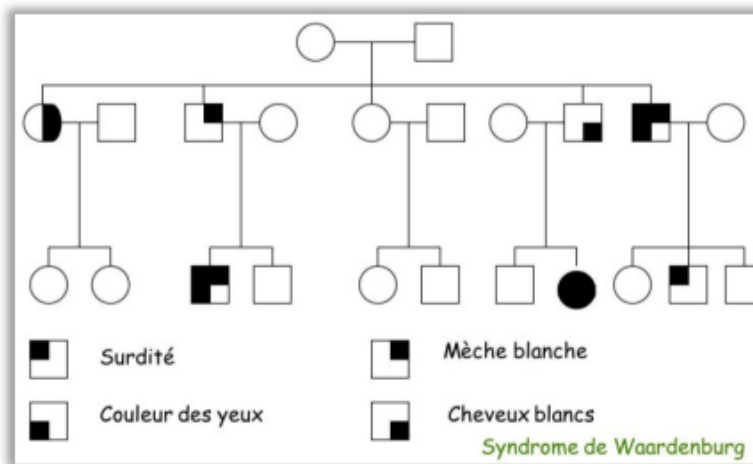
➔ Conseil clinique très complexe ➔ nécessité d'analyses moléculaires supplémentaires

➤ Variabilités d'expression phénotypique

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.



➤ N omutations

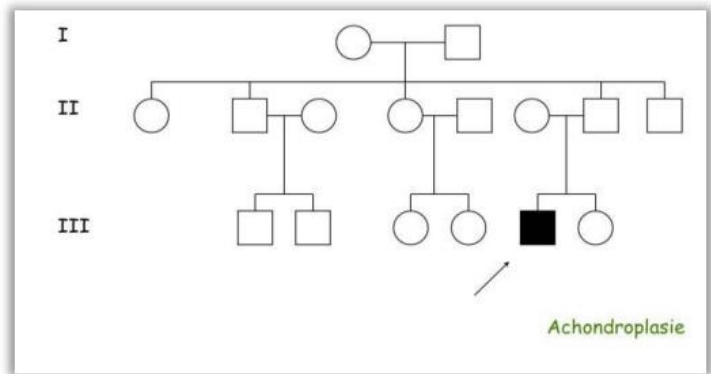
L'**achondroplasie** est la plus fréquente des chondrodysplasies (1/15 000) → maladie rare. Ce sont des **anomalies de cartilage**. La traduction de l'achondroplasie est un nanisme (=petite taille aux alentours de 1,30 m). Il existe d'autres anomalies dans cette pathologie :

- Des membres courts
- Hyperlordose
- Mains courtes
- Ensellure nasale marquée
- Macro cephalie
- Front haut
- Complications neurologiques importantes comme les myélopathies

/! Ce sont des individus qui ont une **intelligence strictement normale** ; il n'y a absolument aucune d fici nce intellectuelle ++

La transmission est **autosomique dominante** et le gène responsable est **FGFR3 (codant pour un récepteur de facteur de croissance fibroblastique)** qui joue un rôle dans la maturation/développement osseux et dans le développement du cartilage.

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.



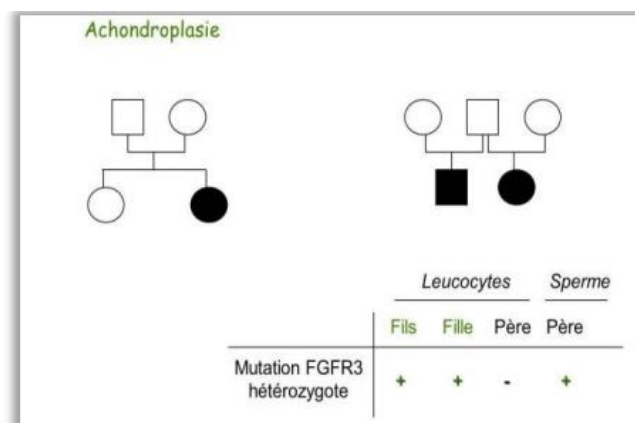
/!\ Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux qu'on ne s'adresse pas à une maladie génétique (génétique ≠ familial)

Les néomutations:

- Surtout pour les maladies dominantes,
- Dans les maladies liées à l'X sévères (ex: myopathie de duchenne: surtout les garçons),
- Exceptionnels pour les maladies autosomiques récessives puisque cela supposerait qu'il y ait 2 mutations sur le même gène.

➤ 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 achondroplasie 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'achondroplasie de ses 2 enfants.

L'implication en conseil génétique est majeure.

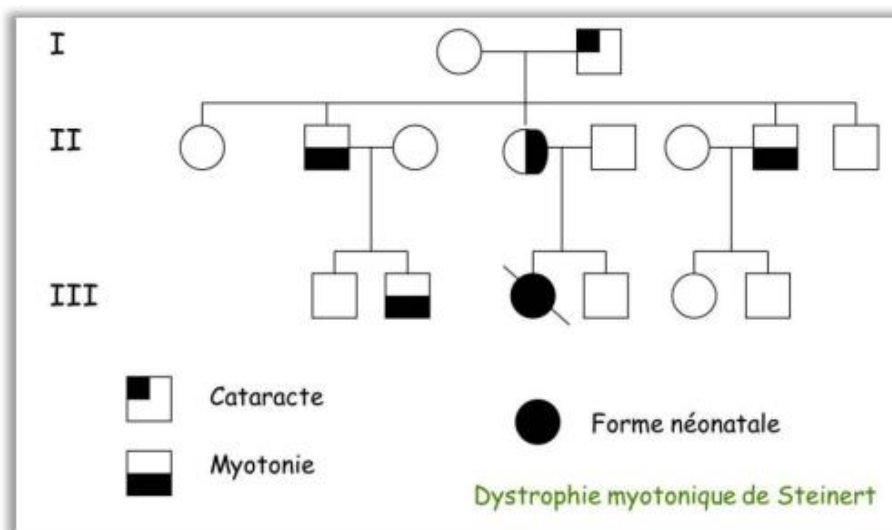
Sont touchés le plus souvent les formes (autosomiques) dominantes ou celles liées à l'X.

C'est également décrit pour les anomalies chromosomiques (trisomies...).

➤ 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



+ variabilité d'expression

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 ! Aie confiance en toi et tout ira bien ! N'oublie pas de faire des QCM, t'entraîner sur les tableaux de croisement et les arbres généalogiques...