

## Génétique 2023/2024



# Cours 1 : Intro à la génétique médicale

## Partie 1 : Introduction à la génétique

### I) Génétique médicale

#### A/ Place de la génétique médicale en 2022

La génétique médicale en 2022 est une véritable spécialité médicale avec une activité clinique et une activité biologique. Elle est impliquée dans trois grands chapitres de la médecine aujourd'hui :

-1 : Elle est d'abord très impliquée dans **l'identification des mécanismes** physiopathologique 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, la façon dont elles évoluent ou encore pour trouver des stratégies pour les traiter.

-2 : La place de la génétique médicale dans le **diagnostic** est de plus en plus importante.

On retrouve 3 types de diagnostic :

**-Diagnostic positif** : c'est une manière de confirmer de manière certaine une maladie génétique.

Encore aujourd'hui pour certaines maladies, on réalise toute une série d'exams donnant des informations indirectes et nécessaires pour faire un diagnostic mais qui reste tout de même incertain. Concernant les maladies génétiques, de plus en plus de ces maladies sont accessibles à la génétique moléculaire ce qui permet d'obtenir avec une simple prise de sang et dans un

délai extrêmement rapide (48 heures) le diagnostic de certitude d'une maladie.

*Ex : L'amyotrophie spinale qui est une maladie extrêmement. L'enfant naît parfaitement bien mais développe au bout de 3 mois une paralysie pouvant entraîner sa mort. Elle touche les neurones moteurs. Avant pour faire un diagnostic il fallait faire une biopsie nerveuse + un électromyogramme et toute une série d'examen invasif (on n'était jamais certain du diagnostic). Aujourd'hui pour faire le diagnostic de cette maladie, il suffit de faire un prélèvement sanguin et d'analyser le gène SMA responsable de la maladie.*

-**Diagnostic pré-natal** (= avant la naissance) : lorsque le médecin remarque des problèmes morphologiques. Certaines familles ont un risque très élevé d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique.

Grâce à des techniques de **cytogénétique** ou de **génétique moléculaire**, on réalise un prélèvement très précocement au cours de la grossesse pour savoir si l'enfant à naître sera atteint ou non de la maladie génétique recherchée.

Si c'est une maladie extrêmement grave qui justifie un diagnostic pré natal et, dans l'hypothèse que le fœtus est atteint, on pourra programmer une **interruption médicale de grossesse (IMG)**, si les parents le demandent).

- **Diagnostic pré- symptomatique** : faire le diagnostic d'une maladie à venir chez un individu qui va parfaitement bien (avant que les symptômes ne se déclarent).

Certaines maladies se déclenchent tardivement, notamment dans le cas de maladies neurodégénératives (ex : Corée d'Huntington).

En étudiant l'ADN d'un individu qui va parfaitement bien, on peut prédire qu'il développera un jour la maladie que l'on recherche.

*Cette notion de diagnostique pré- symptomatique est l'exemple le plus évident de tous les problèmes éthiques qui se posent autour de ses techniques de biologie moléculaire qui sont des outils pour étudier les maladies génétiques*

-3 : Le troisième grand volet qui a permis à la génétique de faire beaucoup de progrès en médecine ces dernières années est le **traitement des maladies rares ou fréquentes**.

Aujourd'hui, on a de véritables essais de **thérapies génique** qui fonctionnent dans le cadre de maladie extrêmement graves. En effet, la génétique moléculaire a été d'une grande importance dans la production des protéines recombinants.

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 ses prélèvements sanguins les facteurs anti hémophiliques qui permettaient de lutter contre les hémorragies. Malheureusement dans les années 80, au moment de l'apparition du VIH (= *virus responsable du sida*), la majorité de ses enfants hémophiles ont été atteints de SIDA à cause des prélèvements contaminés.

La génétique moléculaire a permis de faire produire à des organismes hétérologues des protéines humaines totalement inoffensives. Cela grâce au génie génétique et à la possibilité de manipuler les gènes notamment humains, de les insérer dans d'autres organismes, de produire des protéines correspondantes comme par exemple les facteurs anti-hémophiliques A et B.

Ces facteurs anti hémophiliques, ses protéines recombinantes sont ensuite utilisées comme traitement. Elles ne proviennent pas de donneurs humains par conséquent elles sont totalement dépourvues de risques et notamment des risques infectieux, viraux ou bactériens.

Aujourd'hui l'insuline et l'hormone de croissance sont fabriquées de cette façon. 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.

## B/ Quelques dates

*(Je sais que vous allez adorer cette partie mais on n'impose pas je vous vois venir !)*



La Préhistoire de la génétique moléculaire s'étend de la fin du XIXe siècle (1865) jusqu'aux années 1970.



**En 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.**



**En 1949 : l'anémie falciforme drépanocytose =** notion de maladie moléculaire, c'est la première fois qu'on parle de cette notion de maladie moléculaire !



**1953 : Watson, Crick et Wilkins démontrent la structure en double hélice de l'ADN.**



**1952 : certitude que les gènes sont constitués d'ADN**, on commence à parler de génétique moléculaire.



**1959 : Premier caryotype, on montre que la trisomie 21 est une maladie chromosomique puisque ces patients ont un chromosome 21 supplémentaire.**

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



**1970 : découverte des enzymes de restrictions puis ADN recombinant, clonage...**  
Première découverte qui a permis de manipuler les séquences d'ADN



**1976 : premier diagnostic prénatal**, première fois que l'on peut prédire l'avenir d'un fœtus avant que l'enfant soit né !



**1982 : première souris transgénique.**



On sait à présent introduire des gènes humains dans le patrimoine génétique des souris ce qui va permettre de faire énormément de choses : comprendre comment certaines anomalies du développement vont survenir, créer des modèles chez la souris de pathologies humaines et se servir de ces modèles pour tester des traitements qui peuvent être importants pour les patients.



**1986 : première localisation d'un gène responsable d'une maladie via la génétique inverse** : ce gène est le DMD.

**Génétique inverse** = collecte de données d'un grand nombre de famille présentant une myopathie de Duchêne puis analyse génétique par biologie moléculaire de ces familles.

Le DMD est **le plus grand gène humain** qui code pour une grosse protéine et lorsque que ce gène est muté, cela donne une pathologie : **la myopathie de Duchêne.**

On connaissait cette maladie depuis longtemps mais on ignorait quelle était la protéine qui était dysfonctionnelle.

Grace à cela, on a pu localiser **le gène DMD sur le chromosome X**, identifier et ensuite en déduire la séquence et la fonction de cette protéine que l'on appelle **dystrophine** qui est le produit de ce gène et qui ne fonctionne pas chez les enfants porteurs **de la myopathie de Duchêne.**



**Années 80 : on se rend compte de l'importance des techniques de génétiques moléculaires dans les pathologies cancéreuses.**



**1985** : on montre l'existence d'une **fusion génique** = réarrangements chromosomiques de gènes dans une cellule somatique qui induit la dérégulation des deux gènes impliqués dans cette fusion et qui induit des problèmes en termes de prolifération cellulaire entraînant très souvent des cancers.

Exemple : la fusion génique BCR/ABL, on aboutit à une pathologie hématologique qui est une LMC (leucémie myéloïde chronique).



**1985** : méthode **PCR : Polymérase Chain Réaction ++** : possibilité d'amplifier une région d'ADN à partir d'une toute petite quantité d'ADN ce qui montre la révolution des techniques soit toutes les spécialités de la biologie utilisent la PCR.

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



**1990** : premier essai de la 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.

20 ans plus tard le séquençage du génome humain été révolutionner pour une nouvelle technique que l'on nomme **le séquençage haut débit ou Next Generation Sequencing (NGS)**.

- **Human Genome project** : 10 ans de collaborations internationales et 2,7 milliards de dollars ont été investie pour la conception du projet.

- En 2022, 3 milliards de paires de bases correspondant à un génome humain (Whole Genome Sequencing ou WGS) ou 40 millions de paires de bases

correspondant à un exome humain (Whole Exome Sequencing) séquencés en **quelques jours par NGS.**

Ainsi une notion importante voit le jour apparaitre = **La Médecine Génomique** qui est une **discipline médicale émergente** qui implique **l'utilisation de l'information génomique des individus** comme part entière de leur prise en charge clinique (pour le diagnostic ou le choix thérapeutique) avec des conséquences sur la santé et des implications dans les recommandations pour l'utilisation clinique.

**+++Maladie rare = touche moins d'une personne sur 2 000** en population générale++ et qui sont génétique dans 80% des cas.

La médecine génomique permet de citer différents enjeux et défis :

- \* Enjeux médicaux : lutte contre l'impasse diagnostique dans les maladies rares et adaptation des traitements aux variants génétiques tumoraux et au patrimoine génétique des individus dans les cancers.
- \* Enjeux technologiques : mis en difficulté par des données massives d'où la présence de big data, super calculateurs, algorithmes bio-informatiques, intelligence artificielle.
- \* Enjeux organisationnels : Le travail à différentes échelles comme l'échelle nationale avec EDS, la création de nouveaux métiers et de nouvelles pratiques ...
- \* Enjeux économiques : diagnostics plus rapides, thérapies ciblées mais aussi possibilités de thérapies pour des maladies rares voire ultras rares.
- \* Enjeux éthiques : consentements, confidentialité...



*(Je vous autorise à une petite pause café après cette merveilleuse partie historique mais promis c'est terminé et le reste est vraiment super <3 Aimez la génétique et la génétique vous aimera !!<3<3<3<3, bon c'est reparti !!)*

### C/ Quelques définitions :

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

- soit un Arn messager qui va donner lieu à une protéine,
- soit un Arn de structure, de transfert ou ribosomal.

On a **27 mille gènes** (*oui c'est fou*) dont un grand nombre de régions non codantes.

**Locus** : emplacement d'un gène sur un chromosome.

**Allèle** : version alternative d'un même gène.

Chez l'homme il y a **46 chromosomes, 22 paires d'autosomes** (=chromosomes non sexuels, du chromosome 1 au chromosome 22 par paire) et **1 paire de gonosomes** (=Chromosomes sexuels) : XX chez la femme ou XY chez l'homme.

Ainsi, pour une paire de chromosomes homologues, il y a un chromosome hérité du père et l'autre de la mère. Donc si un prend un gène à un locus spécifique du chromosome 1 on a 2 allèles de ce gène

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

*(On n'utilise pas le terme « normal » en génétique : car qu'est que la normalité ?)*

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

S'il porte les deux versions mutées 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.

**Hémizyote** : individu portant un seul allèle = concerne uniquement les gonosomes X ou Y

Ex : pour les pathologies à transmission liée à l'X, le gène impliqué n'est situé que sur le chromosome X donc les hommes ne portent qu'un seul allèle qu'il soit sauvage ou muté (pas d'équivalence sur le Y)

Il ne sera pas homozygote muté ! Il aura un allèle avec la mutation A et sur l'autre chromosome une mutation B.

**Génotype** : déterminé par les gènes et les allèles d'un individu (allèle récessif vs dominant).

**Phénotype** : correspond à la traduction de l'expression des allèles (caractère d'un individu (qui fait l'individu), ou caractère pathologique).

## II) Dominance et récessivité des allèles

Dans l'étude des **maladies monogéniques la transmissions des caractères suit un système bi-allélique.**

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

$X$  est **dominant** sur  $x$ , si  $X$  est capable de s'exprimer à l'état **hétérozygote** : ( $Xx$ )

$x$  est **récessif**, s'il ne s'exprime qu'à l'état **homozygote** : ( $xx$ )

$X$  et  $x$  sont **codominants** si tous les deux s'expriment à l'état **hétérozygote**,  
(par exemple le groupe sanguin AB)

*Petit exemple de la ronéo 2021-2022 pour votre compréhension car je suis une tutrice d'exception<3*

*Ex non pathologique :*

*On a trois allèles de groupes sanguins possible A, B, ou O.*

*En termes de groupe sanguin, on a quatre groupes possibles : A, B, AB ou O.*

*Ça veut dire que les allèles A et B sont dominants sur l'allèle O.*

*Si on a l'allèle A et l'allèle O, le phénotype sera A car allèle A domine sur O,*

*Si on a l'allèle B et l'allèle O, le phénotype sera B car B domine sur O,*

*Il n'y a que l'individu qui aura un génotype (O O), qui sera de groupe sanguin O puisque les allèles O sont récessifs.*

*De même un individu qui aura un génotype A B (un allèle A et un allèle B), sera de groupe sanguin AB puisque les allèles A et B sont co-dominants.*

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

### III) Maladies génétiques

**Maladies génétiques somatiques** : pathologies qui sont liés à l'accumulation de **cellules somatiques** -> formation de tumeurs -> pas de conséquences sur la descendance++ de l'individu car ces mutations génétiques ne touchent pas à la lignée germinale.

Les cancers ne sont pas des maladies familiales (sauf pour un tout petit nombre), en effet il y a des formes familiales de cancer mais ce sont vraiment des exceptions.

**Maladie génétique constitutionnelle : mutations génétiques qui peuvent se transmettre, il y a un risque pour la descendance**

-**Maladie chromosomique** : par exemple la trisomie 21

Le caryotype permet de voir tous les chromosomes en métaphase. Devant être formé de deux chromosomes, la paire de K21 en a 3. Le caryotype peut être considéré comme une encyclopédie dont chaque tome est représenté comme un K.

La Technique qui permet de déceler l'erreur : la cytogénétique = nombre de tome

-**Maladie génique** : liée à la modification de la séquence de l'ADN.

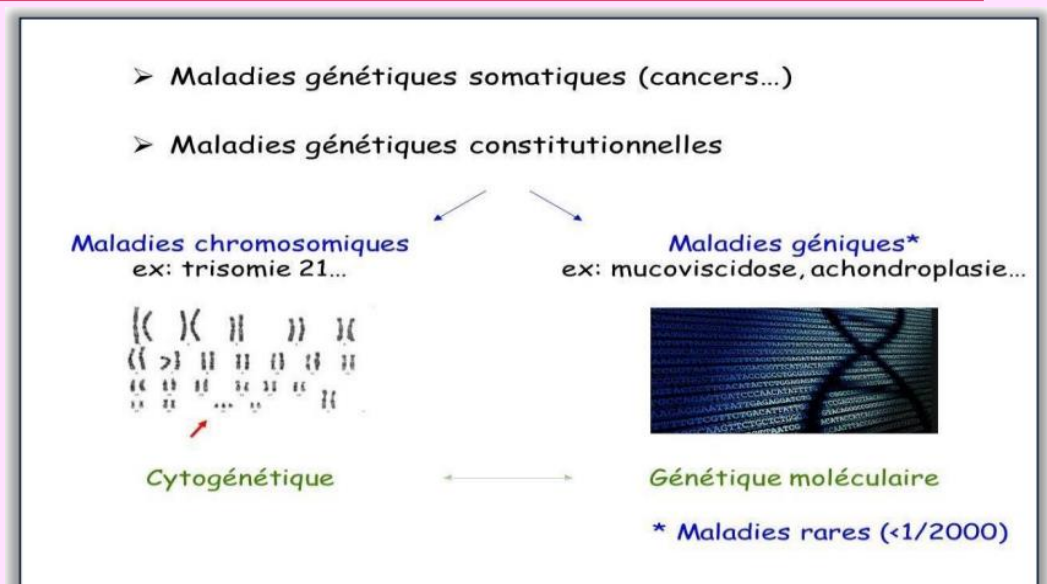
Ici, on change d'échelle, les chromosomes sont formés de pages, de lettres. Notre rôle va donc être de déceler la faute d'orthographe parmi ces milliers de pages et de lettres afin d'identifier la modification de la séquence de cet ADN à l'origine d'une maladie (ex : mucoviscidose, achondroplasie).

Les Techniques qui vont nous permettre de déceler l'erreur : **génétique moléculaire** = recherche de la modification de séquence (recherche de la faute d'orthographe).

**Les maladies géniques sont très nombreuses** (plusieurs milliers) **et très différentes** (d'où la difficulté de les étudier) mais **rare**.

Ces deux techniques (Cytogénétique/Génétique moléculaire) sont très liées, on parle aujourd'hui de cytogénétique moléculaire, frontière floue.

++Schéma Récap :



#### IV) Principales classes de mutations

**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, incluant des duplications

**Substitution** : remplace une base par une autre

**Mutation faux-sens** : la conséquence va entraîner un changement d'aa dans la protéine correspondante =>1 acide aminé est remplacé par un autre

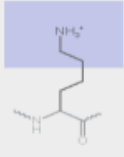
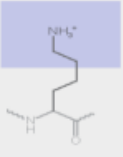
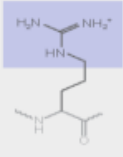
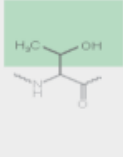
**Mutations neutres** : variations nucléotidiques qui n'entraînent pas de variation de l'acide aminé (grâce au fait que le code génétique est dégénéré++)

**Mutation 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.

Les mutations les plus graves vont être celles qui vont entraîner des décalages du cadre de lecture++

Elles peuvent résulter de délétion, d'insertion ou d'erreur d'épissage ...

	No mutation	Point mutations			
		Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	<b>Lys</b>	<b>Lys</b>	<b>STOP</b>	<b>Arg</b>	<b>Thr</b>
					
				basic	polar

## Partie 2 : Les règles de transmission

### I) Mode de transmission des caractères héréditaires

Caractère héréditaire : physiologiques ou pathologiques

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 : petit doigt surnuméraire, pathologie plus grave neurologique...)

-Le rôle du généticien et 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 gènes** : caractère **mono factoriel** dont la transmission suit les lois de l'hérédité **monogénique**.

*Ex : maladie 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, hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde... qui dépendent de combinaisons génétiques mais aussi de facteurs environnementaux.*

### II) Les lois de Mendel

Gouvernent la transmission de ces caractères **monogéniques héréditaires+++** ;

S'appliquent **exclusivement au génome nucléaire** puisque le petit génome de la mitochondrie est spécifique et entraîne des pathologies très spécifiques et particulières ;

Stipulent que les gènes provenant des deux parents contribuent pour **part égale** à la descendance, ce qui suppose qu'ils sont toujours exprimés de façon équivalente.

*Ex : dans un couple de gène, l'allèle paternelle est l'allèle maternelle vont être exprimé de façon équivalente.*

### III) Dominance et récessivité ++

On rappelle l'importance du système **bi-allélique**

Soit :

- a : un allèle muté responsable du caractère étudié et
- A : l'allèle sauvage

Rappels :

- Un caractère dominant s'exprime chez **les hétérozygotes**
- Un caractère **récessif** ne s'exprime que chez **l'homozygote**, c'est-à-dire qu'il y a une traduction phénotypique que chez l'homozygote.

#### 1) Transmission autosomique dominante+++++++++

*(Il y a très très souvent un arbre (en plus le programme a énormément réduit) donc il faut reconnaître le mode de transmission +++++ Mais ne vous inquiétez pas c'est un point cadeau et les arbres sont issus du cours donc bénéf mes pioux) +++*

#### Pour une transmission autosomique dominante :

- La personne atteinte a au moins un parent atteint,
- Les **2 sexes** sont atteints,
- La transmission se fait par les 2 sexes (car autosomiques= K non sexuels),
- Un enfant issu du croisement d'un sujet atteint et d'un sujet non atteint à 50 % de chances d'être atteint. **(1 risque sur 2).**

	A	A
a	aA	aA
A	AA	AA

#### Explication tableau :

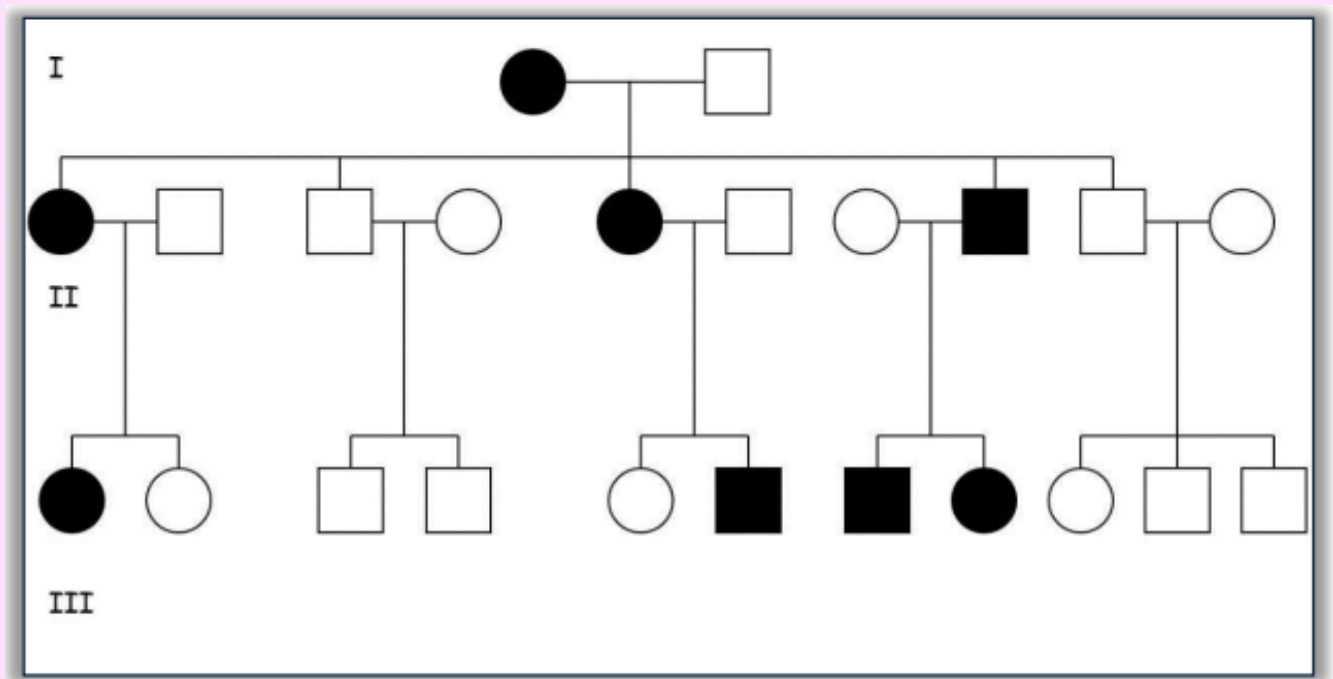
*Première ligne : Maman ayant deux allèles sains AA, son génotype est (AA) et son phénotype est non atteint.*

*Première colonne à gauche : Papa ayant un allèle sain A et un allèle non sain a, son génotype est : (aA) et son phénotype est atteint car a (allèle muté) domine.*

▪ *Résultats : 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.*

*« Attention à votre discours quand vous parlez de probabilités devant les parents ! Utilisez les bons mots, précisez bien que l'enfant a une chance sur deux d'être atteint et une chance sur deux de ne pas l'être ! Donc ne JAMAIS dire à un parent que son enfant a une chance sur deux de mourir d'une maladie génétique... »*

### Arbre Généalogique de la transmission autosomique dominante



*Rond : femme ; Carré : homme ; Noir : atteint ; Blanc : non atteint ; Petit point : mutation.*

*-Première ligne (I): Le couple de la 1<sup>ère</sup> génération, la femme est atteinte, l'homme sain.*

*-À la deuxième génération, ce couple a eu 5 enfants, dont deux filles et un garçon atteint + 2 garçons sains*

*-À troisième génération, les enfants de la GII atteints ont donné naissance à de nouveaux individus malades en GIII car ils ont transmis l'allèle dominant muté responsable de la maladie, lui-même hérité de leur mère en GI.*

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)

Cet arbre fait penser à une **maladie autosomique dominante** car :

-Arbre **VERTICAL** : individus atteints sur des générations successives -> DOMINANT

-Garçons ET filles atteints et transmetteurs -> AUTOSOMIQUE

-Individu atteint a toujours un parent atteint-> DOMINANT

## 2) Transmission autosomique récessive

	a	A
a	aa	aA
A	Aa	AA

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).

Récessivité donc le malade a les deux allèles mutés = homozygote .

- Une personne atteinte a habituellement des parents normaux (**porteurs sains**) MAIS porteurs de l'allèle muté.

- Les **deux** sexes sont atteints.

- La **consanguinité** des parents accroît l'incidence++. Elle est fortement déconseillée. En effet un humain possède environ **25 000 gènes +** beaucoup de mutations différentes.

*Petite explication pour comprendre l'accroissement d'incidence en cas de consanguinité.*

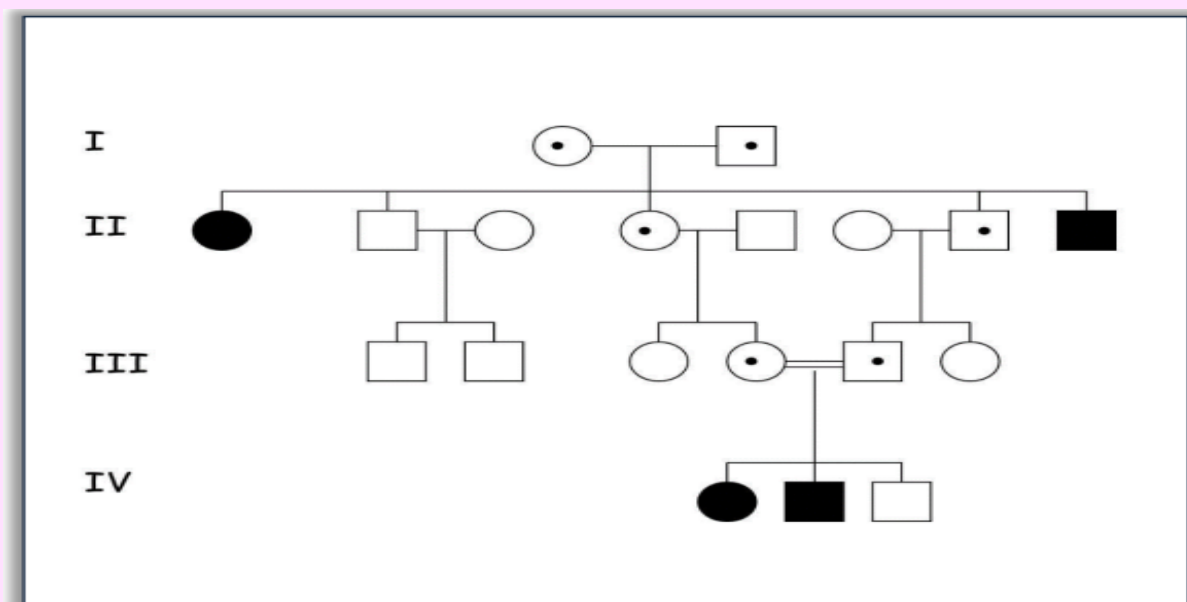
*Un individu sur 25 est porteur d'un allèle muté pour la maladie de la mucoviscidose = porteur sain. Ainsi pour développer la mucoviscidose, il faut que l'enfant soit issu de deux porteurs sains pour la mucoviscidose, afin de posséder deux allèles mutés. On comprend bien que si cet individu (le futur papa ou future maman) est apparenté, les chances de tomber sur la même mutation chez (par exemple) son cousin sont plus grandes que si l'on fait un enfant avec une personne d'origine ethnique différente. Il faut donc être très vigilant !*

-Un couple avec un enfant atteint a un risque de récurrence de  $\frac{1}{4}$ .

On peut reproduire le même tableau que précédemment, ici nos deux parents sont porteurs sains c'est-à-dire que leur génotype est (aA). En effectuant un tableau de croisement, on remarque qu'un enfant sur quatre aura un génotype (aa), et que trois sur quatre auront un phénotype sain (2 enfants porteurs sains avec la même configuration génétique que leurs parents + un enfant sain AA non porteur). ¼ de risque d'avoir un enfant atteint au cours d'une seconde grossesse.

Le travail du généticien après avoir calculé le risque de récurrence pour cette grossesse, sera de diminuer ce risque !

### Arbre généalogique à transmission autosomique récessive



Deux traits (==) : consanguinité

L'arbre généalogique autosomique à transmission récessive est complètement différent du précédent, on observe qu'il est à transmission **HORIZONTALE** (non verticale). C'est-à-dire que les parents ne sont pas atteints, mais porteurs, et ils ont des enfants malades et des enfants non malades.

Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'antécédents de maladie dans la famille en revanche les enfants **d'une même génération** sont souvent atteints.

On voit que le risque de **consanguinité** accroît l'incidence de transmission autosomique récessive. *Dans les générations 3 (GIII) Il y a une union consanguine entre 2 cousins germains qui ont hérité de la même mutation par leurs grands-parents, on aura du coup en G IV, de nouveaux individus malades.*

### 3) Transmission récessive lié à l’X

On va parler maintenant des chromosomes sexuels : Les **gonosomes** X et X chez la femme, X et Y chez l’homme.

- Elle atteint presque exclusivement les **garçons** (En QCM, toujours/jamais = FAUX)

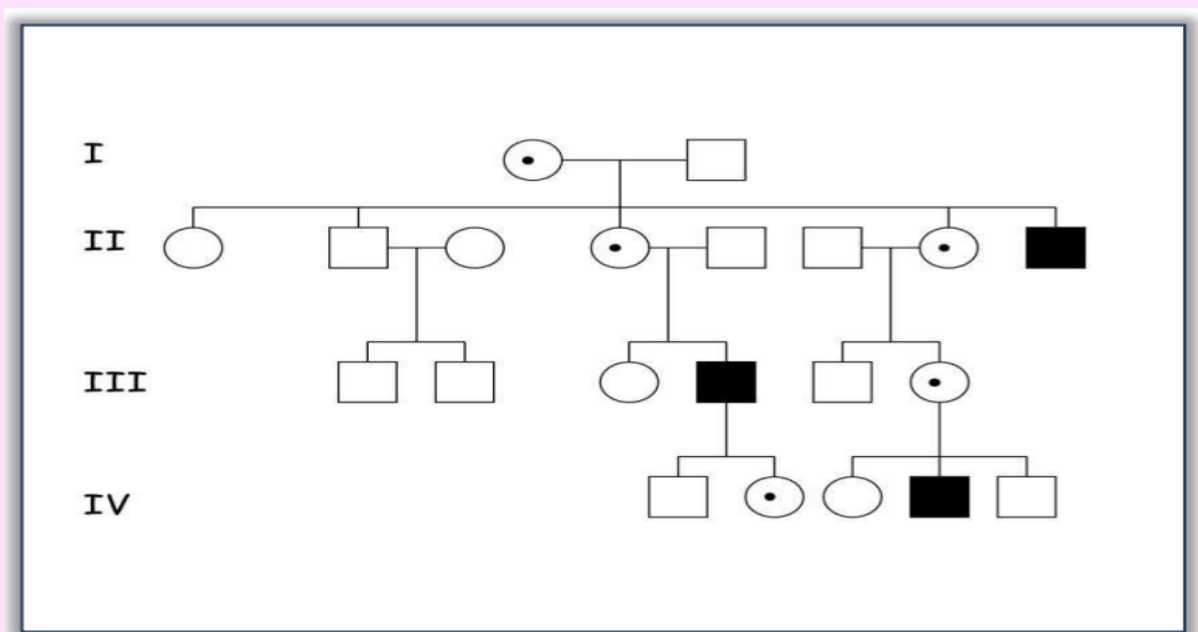
-Les garçons naissent habituellement de parents non atteints et les mères sont généralement **conductrices asymptomatiques** = Elles portent et transmettent l’allèle muté à leurs garçons mais ne présentent pas de symptômes de la maladie.

-Les femmes peuvent être atteintes en cas de père atteint et de mère conductrice (consanguin++) ou parfois par inactivation du chromosome X.

-Les **hommes ne transmettent pas à leur fils.**

-Les femmes conductrices ont **1 risque sur 2 d’avoir un garçon atteint** et un risque sur deux d’avoir **une fille conductrice**.

#### Arbre généalogique de la transmission récessive lié à l’X



Cet arbre est caractéristique de certaines maladies comme **la myopathie de Duchenne** (garçon malade Et Filles porteuses saines et Conductrices).

*G1 : La mère : le cercle avec le point noir est porteur de la mutation sur son chromosome X mais elle est asymptomatique.*

*GII : Parmi ses enfants, la première fille n'a pas hérité de son chromosome X muté, elle est donc saine et pas porteuse.*

*Le fils en deuxième position est également sain, il possède 1 X sain (soit celui non muté de sa mère, et le Y de son père),*

*En revanche la troisième et la quatrième fille ont hérité du chromosome X muté de leur mère, elles sont donc conductrices et porteuses asymptomatiques, on voit d'ailleurs qu'elles le transmettent à leurs enfants à la génération trois (GIII) = ça se traduit par un enfant malade ou un enfant porteur comme on le voit en GIII.*

*Enfin le quatrième garçon à la génération deux (GII) a hérité du X muté de sa mère et du Y de son père, il est donc hémizygote pour le gène muté et sera donc atteint de la maladie à transmission récessive lié au chromosome X.*

*En effet il a 1 X muté seulement, il n'a pas d'autre allèle sauvage pour contrebalancer la mutation !*

Cet arbre est donc important à reconnaître, **il est caractéristique de la transmission récessive liée au chromosome X.**

#### 4) Transmission dominante liée au chromosome X (Très rare)

Il existe aussi des maladies à transmission dominante liée au chromosome X, dans ce cas-là, filles (XX) ET garçons (XY) peuvent être atteints !

Le X sain de la fille ne suffit pas à contre balancer la mutation car elle est dominante

Le garçon ne possède pas d'autre X en face du tout .

Attention ! On parle quand même de maladie liée à l'X.

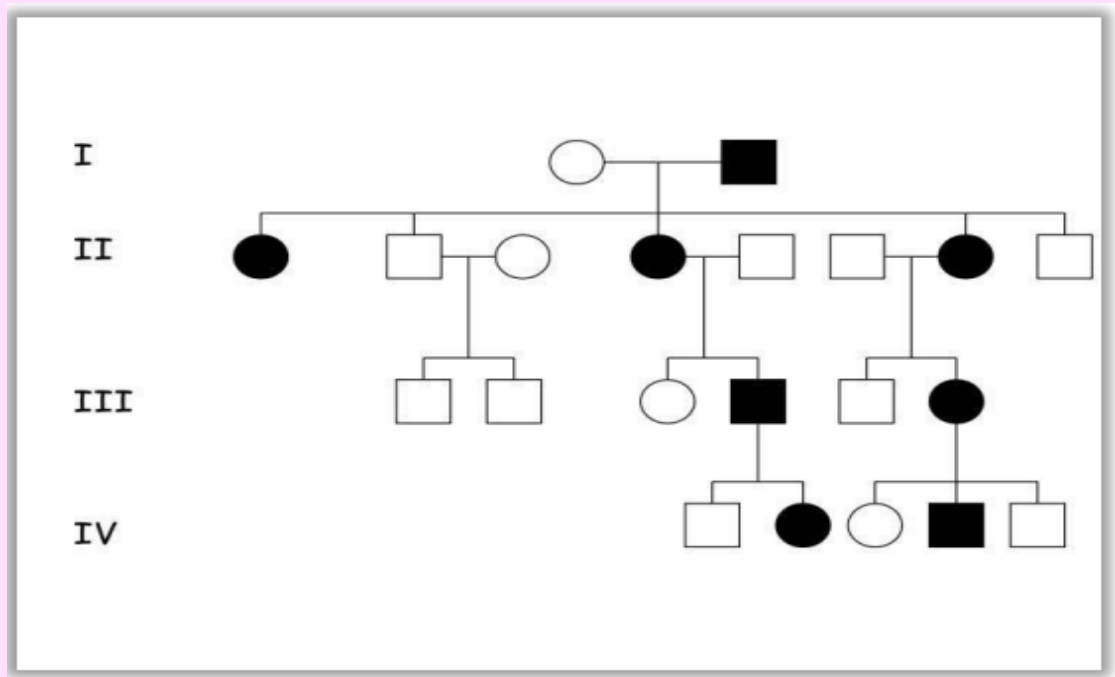
-Beaucoup plus **rare**,

-**2 sexes** atteints mais les femmes plus que les hommes,

-L'enfant d'une femme **atteinte** a, quel que soit son sexe, **1 risque sur 2** d'être atteint,

-Toutes les filles d'un homme atteint sont **atteintes**, tous les garçons **indemnes**.

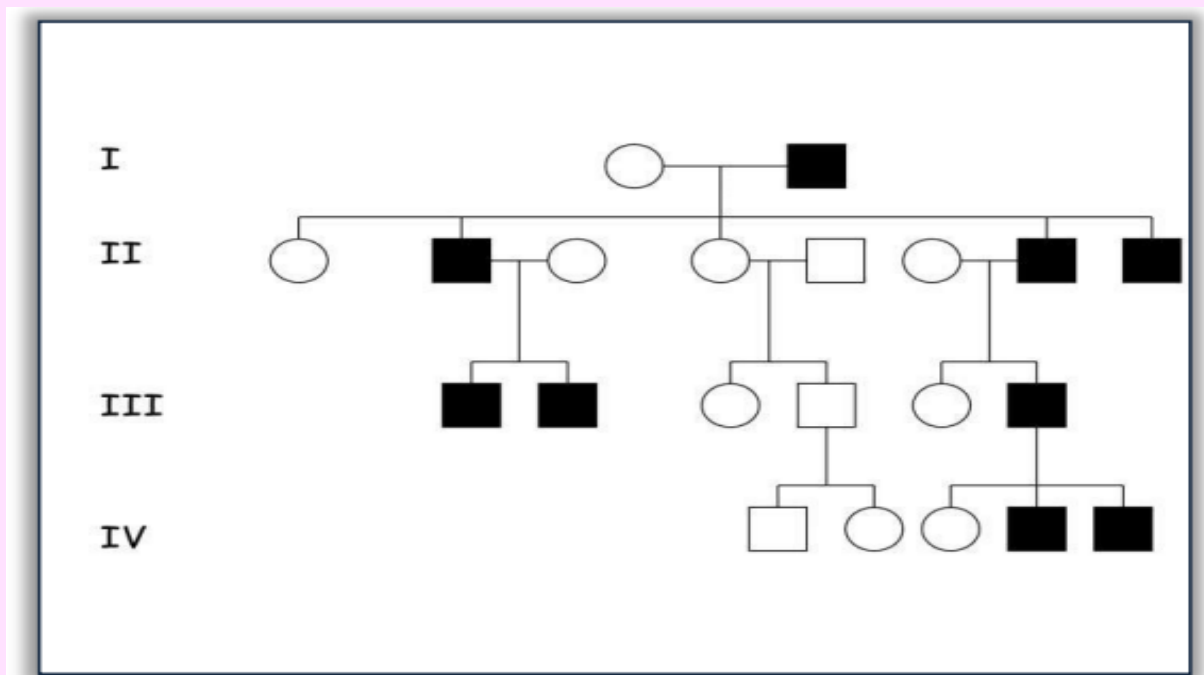
**Arbre généalogique de la transmission dominante liée à l’X**



5) Transmission liée au chromosome Y

Pathologies assez particulières, le chromosome Y possède beaucoup de gènes importants pour la spermatogénèse.

**Arbre généalogique de la transmission récessive liée à l’Y**



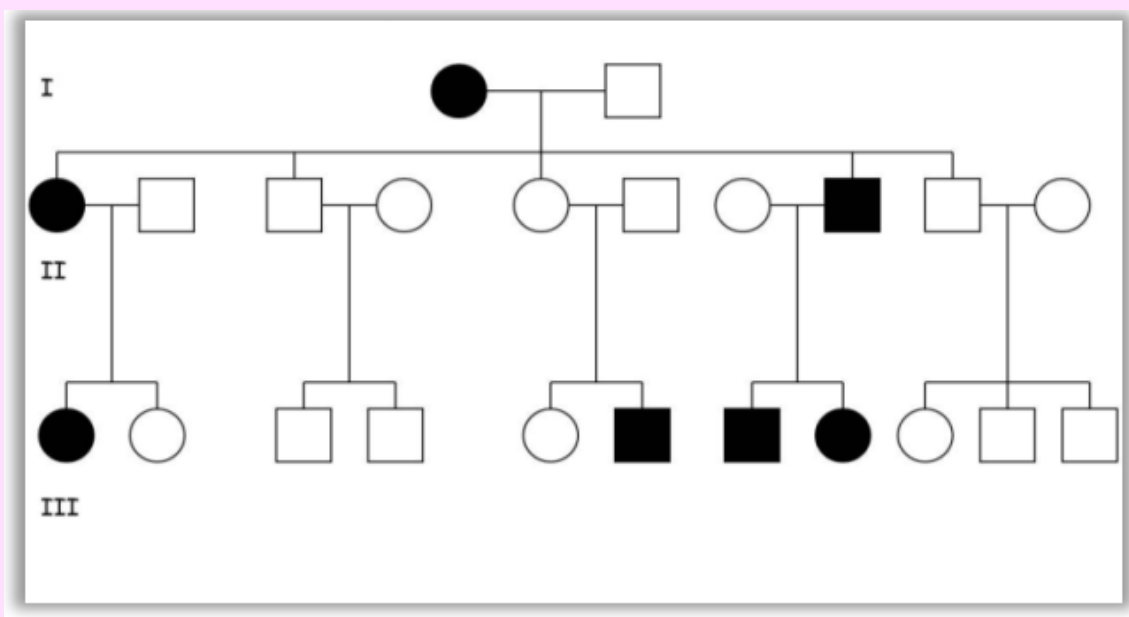
- Seuls** les hommes sont atteints,
- Les hommes atteints ont **toujours un père atteint**,
- Tous les fils d'un homme **atteint sont atteints**.

*En G1, le père est malade, donc en GII, il transmet son Y à ses fils qui sont alors malades eux aussi, les filles quant à elles n'ont pas de Y donc pas de mutations On voit bien que seuls les hommes peuvent être atteints par une pathologie à transmission récessive liée à l'Y et que ce sont uniquement des hommes qui transmettent*

## Partie 3 : Facteurs modulant ces règles de transmission ++++

*La théorie semble relativement simple, cependant, la pratique est beaucoup plus compliquée. Il est souvent très difficile en réalisant un seul arbre généalogique de déterminer le mode de transmission d'une pathologie. De plus, il y a différents facteurs qui modulent ces règles de transmissions.*

### I) Pénétrance incomplète +++



Sur cet arbre on pourrait penser que :

- Maladie autosomique : homme et femme atteint dans les mêmes proportions,
- Dominant : toutes les générations sont atteintes (vertical).

Sauf qu'en théorie, dans une maladie autosomique dominante une personne atteinte a toujours un parent atteint. Or l'individu III (6) n'a aucun de ses parents atteint 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 incomplète :**

-Se voit surtout pour les transmissions **autosomiques dominante**,

-Correspond à **des sauts de génération** (cf exemple ci-dessus cette fille qui a une mère et un fils atteints, elle est obligatoirement porteuse de l'allèle muté mais son phénotype est sain. L'allèle muté ne s'exprime donc pas chez cet individu. )

-Pénétrance : % d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie (une pénétrance de 100%= tout le monde développe la maladie, 80% = 8 personnes sur 10 développent 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.**

*Exemple1 : vous avez une pathologie autosomique dominante, le risque de transmission est de 50%. Si la pénétrance est de 1, le risque de transmission est en effet de 50%.*

*Exemple 2 : si maintenant vous avez une pathologie dont la pénétrance est de 80%, le risque de transmission sera modifié car : Risque de transmission= 50% x 0,8 Avec p=0,8 ou 80%.*

Il existe des pathologies à pénétrance **complète**, néanmoins il y a des pathologies pour lesquelles la pénétrance est **incomplète**, ça devient complexe en termes de conseil génétique.

Cf. L'arbre généalogique précédent : Implication dans le conseil génétique : La 3ème fille (génération II) n'est pas porteuse de l'allèle muté (normalement autosomique dominant), ainsi le risque de transmettre la maladie est celui de la population générale, vu que nous sommes dans une maladie à pénétrance incomplète si l'on ne le sait pas, le conseil génétique risque **d'être faux** avant de procéder à une analyse moléculaire car elle n'est pas atteinte mais porteuse.

**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** ». Dans ces maladies, on peut en avoir qui apparaissent tardivement comme les maladies **neurodégénératives**.  
Exemple : **Corée de Huntington**.

✚ Maladie autosomique dominante.

✚ Démence, autre signes...

✚ Apparaît à **70, 80 ans**.

✚ **Pénétrance de 100%** MAIS se développe seulement à 70, 80 ans.

On peut donc avoir un patient en conseil génétique qui est porteur mais pas atteint simplement parce qu'il n'a pas encore développé la maladie parce qu'il est trop **jeune**. ++

=>DONC ces notions de pénétrance sont des extrêmement complexes en conseil génétique et cela explique qu'il faut notamment aujourd'hui des analyses moléculaires pour avoir un conseil génétique correct.

## II) Variabilités d'expression problématique

Cette notion de variabilité d'expression complexifie encore les choses. On est encore un fois dans un système bi-allélique (versions différentes d'un même gène), maladie monogénique.

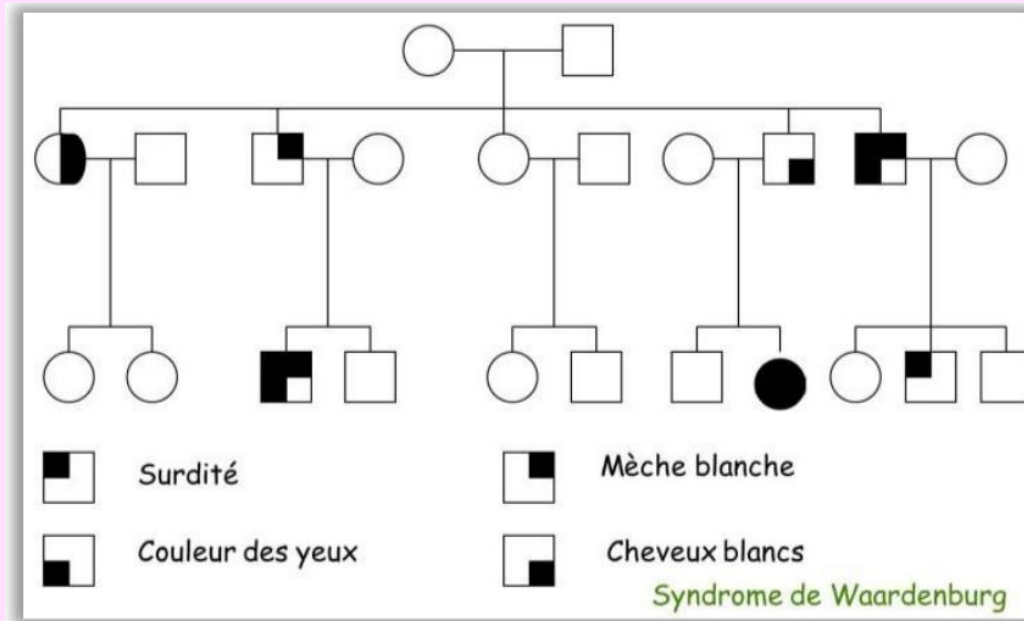
**Ici, le fait d'avoir un allèle muté va induire un phénotype sera extrêmement différent d'un individu à l'autre dans une même famille.**

Exemple: **syndrome de Waardenburg**, il associe des signes très différents. Le plus important c'est la **surdité** il y a aussi des **couleurs des yeux** très particulières avec des iris très particulières. Certains patients ont une **mèche toute blanche** (au niveau du front en général) et pour d'autres, il s'agit d'un blanchiment prématuré.

*On a 4 individus atteints sur la génération II et 3 individus atteints sur la génération suivante. Ainsi, la variabilité d'expression complique énormément le conseil génétique car ce qui est grave dans ce syndrome, c'est la surdité. Donc il y aura certains individus qui seront porteurs du*



gène mais qui auront seulement une mèche blanche ou une couleur particulière d'iris. Cette difficulté se trouve dans le fait qu'on soit capable de dire 1 risque sur 2 d'avoir la maladie mais en étant incapable de dire si c'est une maladie qui peut être grave ou pas.



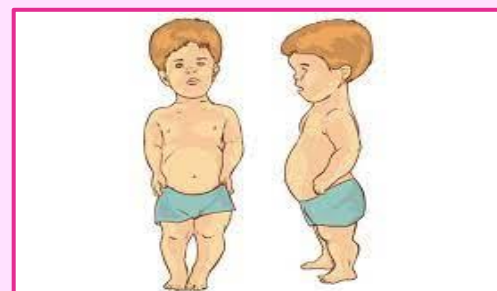
+++ Récap : La variabilité d'expression :

- 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).

### III) Néomutations

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).

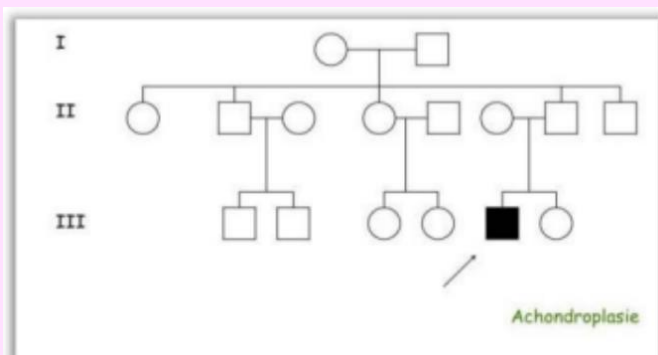


Il existe d'autres anomalies dans cette pathologie :

- ☞ Des membres courts,
- ☞ Hyperlordose,
- ☞ Mains courtes,
- ☞ Ensellure nasale marquée,
- ☞ Macrocéphalie,
- ☞ Front haut,
- ☞ Complications neurologiques importantes comme les myélopathies

☞ **!/ Ce sont des individus qui ont une intelligence strictement normale ; il n'y a absolument aucune déficience 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)**

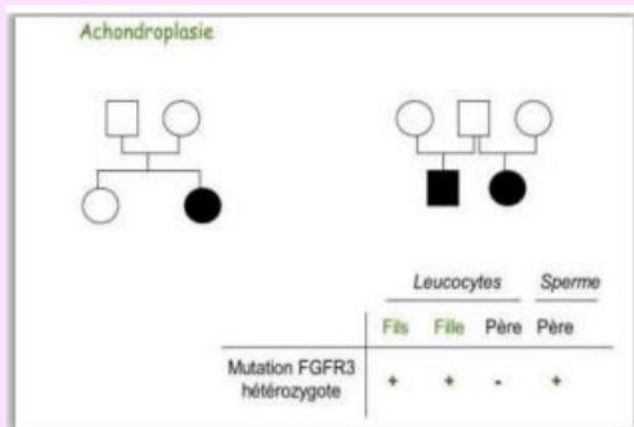
### **Récap : Les néomutations :**

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

#### IV) 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.

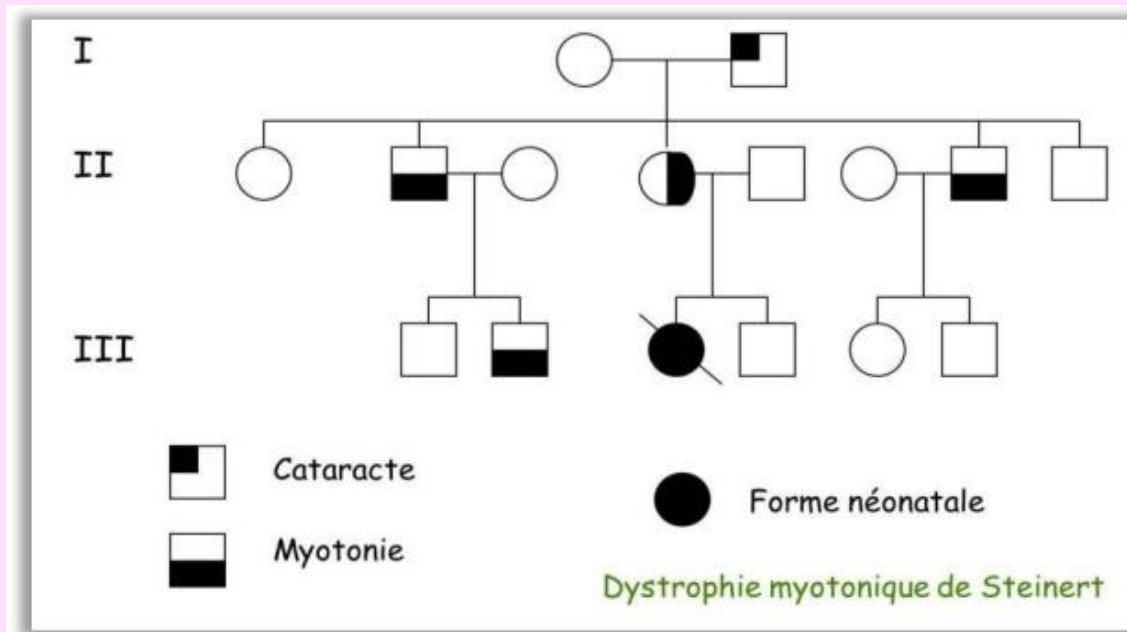
#### V) Phénomène d'anticipation

Exemple de la **dystrophie myotonique de Steinert**:

- Transmission **autosomique dominante**,
- On a des **hommes et des femmes** atteintes
- Un sujet atteint a toujours un **parent atteint**.

Il y a également de la variabilité d'expression puisque l'on a des patients qui ont non seulement une cataracte jeune ou encore des myotonies (anomalies musculaires).

On remarque la petite fille de la génération III (rond plein barré) qui est décédée, elle avait une forme néonatale, une forme musculaire majeure avec un décès dans les premières semaines de vie.



On pourrait dire que l'on est sûr de l'autosomique dominant avec une variabilité d'expression mais pas que, car on parle d'anticipation dans la mesure où on a :

**-Des cas qui s'aggravent systématiquement de génération en génération++.**

*On a une cataracte sur la première génération puis une forme néonatale sur la génération III, et on a des maladies qui apparaissent de plus en plus précocement.*

### 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 de plus en plus tôt et plus sévèrement,
- 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**

*Rappel : on a tous des répétitions dans notre génome, notamment de triplets (ou ça peut être di ou tri nucléotidiques), ces répétitions sont très nombreuses y compris dans les régions codantes et régulatrices. Ce sont des séquences à haut risque pour l'ADN, puisque dès que l'on a des répétitions, on va avoir l'ADN polymérase, chargé de*

*répliquer l'ADN qui devient erroné et que la taille de ces séquences répétées est sujette à variation au cours de la réplication.*

*Quand cela arrive dans des régions peu importantes, ce n'est pas très grave cependant, des fois cela survient dans des régions importantes et donc comme dans l'exemple de la maladie de Steinert avec l'augmentation des triplets CTG de la région régulatrice et ce nombre de triplet va varier d'une génération à une autre et au fur et à mesure de l'augmentation de l'augmentation des triplets, il ya aura des phénotypes de plus en plus graves.*

Pour conclure, il faut savoir :

-Faire un arbre généalogique (systématique++) et suspecter une maladie génétique pour adresser le patient vers un généticien,

-Importance de 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.**

ïïïTHE END !!!!

*Je vous conseille d'apprendre ce cours dès maintenant comme ça vous allez devenir les bossssss des dates à la fin du semestre. Les arbres sont un peu rudes au début mais il ne faut pas paniquer à la fin c'est de l'eau ! Vous verrez les autres cours n'ont rien avoir.*

*Travaillez bien mes très chers pious, poutouxxxxxxxxxxxx*

*Je vous laisse avec de rares photos d'un Suricate (aka Suri)*

*essayant de comprendre la compaction de l'ADN*

*(#aimez aussi la biomol !)*

