



Génétique

Cours 1 : Intro à la génétique médicale

*Heyy ! J'espère que vous allez bien et que vous êtes prêts à découvrir la meilleure matière de votre semestre. Tout ce qui sera écrit en italique et de cette couleur, c'est moi qui reformule des phrases que je trouve longues, qui donne plus d'explications ou des recap. Si ça vous aide tant mieux sinon oubliez ! Pour le reste, c'est du texto cours et **la fiche est complète** !! (Je la mettrai à jour si besoin mais les professeurs devraient globalement faire le même cette année). Le cours peut paraître long mais il y a beaucoup d'exemples et d'explications alors lisez ça tranquilou et ça va le faire !!
BON COURAGE <3*

I. Génétique médicale :

1. 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.

→ *La biologie moléculaire permet de comprendre comment survient une pathologie, comment elle évolue et comment la traiter.*

2) La place de la génétique médicale dans le **diagnostic** est de plus en plus importante. On retrouve trois types de diagnostic :

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

Il y a jusqu'à très peu de temps et encore aujourd'hui pour certaines maladies, on devait faire toute une série d'examen qui donnaient des informations indirectes et nécessaires pour faire un diagnostic qui dans un certain nombre de cas ne sera pas certain. 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.

EXEMPLE : Si on prend l'exemple de l'amyotrophie spinale qui est une maladie extrêmement grave. L'enfant naît parfaitement bien mais au bout de 3 mois il commence à développer une paralysie pouvant entraîner sa mort. Elle touche les neurones moteurs. Pour faire un diagnostic, jusqu'il y a peu de temps 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 un diagnostic de l'amyotrophie spinale, il suffit de faire un prélèvement sanguin, d'analyser le gène responsable qui est le gène SMA et en 48 heures vous avez un diagnostic de certitude.

- **Diagnostic pré-natal** : avant la naissance, lorsque le médecin remarque des problèmes morphologiques.

Vous avez certaines familles pour lesquelles 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 la maladie génétique dont on parle. 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), bien entendu 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 et on peut notamment dans le cas de maladies neurodégénératives (ex : Corée d'Huntington), en étudiant l'ADN d'un individu qui va parfaitement bien, prédire qu'il développera un jour la maladie qu'on étudie (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 dans les 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 recombinantes = *une protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique.*

EXEMPLE : 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 qui touchaient ses enfants.

Mais 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 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 c'est 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 et en l'occurrence pour traiter l'hémophilie : les facteurs anti-hémophiliques A et B. Ces facteurs anti hémophiliques, ses protéines recombinantes sont ensuite utilisées en termes de traitement à partir du moment où elles ne proviennent pas de donneurs humains et bien 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 : 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

++ L'année dernière la prof avait précisé qu'elle ne poserait pas de question sur les dates mais qu'il fallait connaître les grands principes. Pour l'instant, on reste sur ça même s'il faudra qu'elle re confirme pour cette année. Donc lisez bien cette partie pour savoir ce qui s'est passé mais ne reprenez pas les dates pour le moment++

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 qui était extrêmement innovante

1944 : L'ADN devient le support biochimique de l'hérédité = substratum chimique

1949 : l'anémie de maladie falciforme drépanocytose = notion de maladie moléculaire, c'est la première fois qu'on parle 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 puisque ces patients ont un chromosome 21 supplémentaire

A 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 d'envisager que l'on pouvait 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

Grande avancée ! 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 de pathologies humaines chez la souris et se servir de ces modèles pour tester des traitements qui peuvent être importants pour les patients.

1952 : première localisation d'un gène responsable d'une maladie via la génétique inverse

Le DMD : C'est le plus grand gène humain qui code pour une grosse protéine et lorsque 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.

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.

On savait depuis très longtemps qu'un diabétique n'avait pas assez d'insuline mais il y avait toute une série de pathologie pour laquelle la protéine qui était responsable n'était pas connue. Grâce à la génétique inverse, on a pu localiser le gène DMD sur le chromosome X, l'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** = réarrangement 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.

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 Réaction.

Révolution des techniques car possibilité d'amplifier (à volonté quasiment) la région qui nous intéresse pour pouvoir l'étudier à partir d'un tout petit échantillon/ une petite quantité d'ADN. La PCR est l'équivalent dans un labo de biologie d'un appareil à électro cardiogramme dans un service clinique, donc toutes les spécialités de la biologie utilisent la PCR.

A partir de 1990 : « l'explosion » de la génétique moléculaire

1990 : premiers essais de thérapie génique

2001 : première version de la **séquence du génome humain**

2023 : **Séquençage haut débit** ou Next Generation Sequencing (NGS)

Human Genome Project : 10 ans de collaborations internationales et 2.7 milliards de dollars

- ➔ 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 ou WES) séquencés en quelques jours par NGS
- ➔ **Médecine génomique** : 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.

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.

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.
- ++ **une maladie rare** touche moins d'une personne sur 2000 en population générale ++
- **Enjeux technologiques** : difficultés liées aux données massives, d'où la présence de big data, super calculateurs, algorithmes bio-informatiques, intelligence artificielle.
- **Enjeux organisationnels** : Le travail à différentes échelles comme à l'échelle nationale avec EDS ; Création de nouveaux métiers, nouvelles pratiques...
- **Enjeux économiques** : diagnostics plus rapides, thérapies ciblées mais aussi possibilité de thérapies pour des maladies rares voire ultra rares
- **Enjeux éthiques** : consentements, confidentialité...

C'est fini pour ce « petit » point historique. N'hésitez pas à prendre une petite pause si besoin et ensuite je veux votre cerveau au meilleur de ses capacités pour tout comprendre de ce cours !! La base pour la génétique (et toutes les autres matières) c'est de ++comprendre++ avant d'apprendre !

3. Quelques définitions

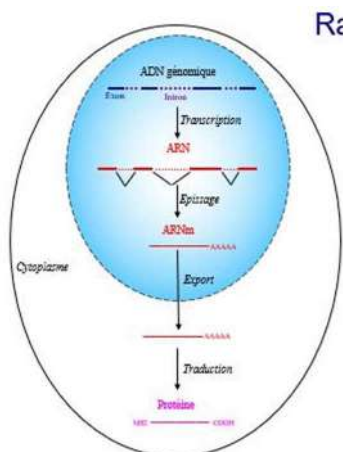
Gènes : région d'ADN codant pour un ARN fonctionnel

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

On a **25 mille gènes** dont un grand nombre de régions non codantes.

L'exome correspond au régions codantes (environ 1%)

Les gènes se transmettent des parents à leur descendance.



Ré

RAPPEL Dans le noyau : les gènes sont transcrits en ARN (exons + introns).

Les ARN sont ensuite maturés en ARN messagers (ARNm) après épissage (= on enlève les introns – il reste donc seulement les exons).

Les ARNm sont exportés dans le cytoplasme. Dans le cytoplasme : les ARNm sont traduits en protéines.

Pas de panique si vous ne comprenez pas vraiment de quoi je parle vous reverrez ça en biomol :)

Autosomes : les 22 paires de chromosomes identiques dans les 2 sexes.

Locus : emplacement d'un gène sur un chromosome.

Allèles : versions alternatives 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 2 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 est non muté = sauvage.

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**.

Hémizygote : 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 les chromosomes 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.

Hétérozygote composite : individu portant 2 allèles mutés différents pour un même gène.

Toute cette partie def est importante à comprendre et à connaître ! Peut être que vous visualiserez mieux à la fin du cours après les exemples et l'utilisation de ces mots en situation (vous pourrez relire ça après donc ou y revenir au fur et à mesure).

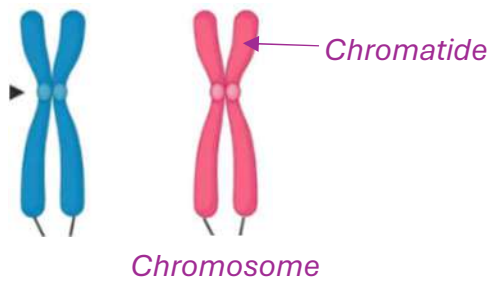
II. Les maladies génétiques

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. Parmi elles, on peut différencier les maladies chromosomiques des maladies géniques :

Une paire de chromosomes



Maladie chromosomique = par exemple la trisomie 21 : Le caryotype permet de voir tous les chromosomes en métaphase, chaque chromosome est formé de deux chromatides. On voit bien que le chromosome 21 a trois chromatides = trisomie 21. Le caryotype peut être considéré comme une encyclopédie dont chaque tome est représenté par un chromosome.

La Technique qui permet de déceler l'erreur (= nombre de tome) = **la cytogénétique**

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

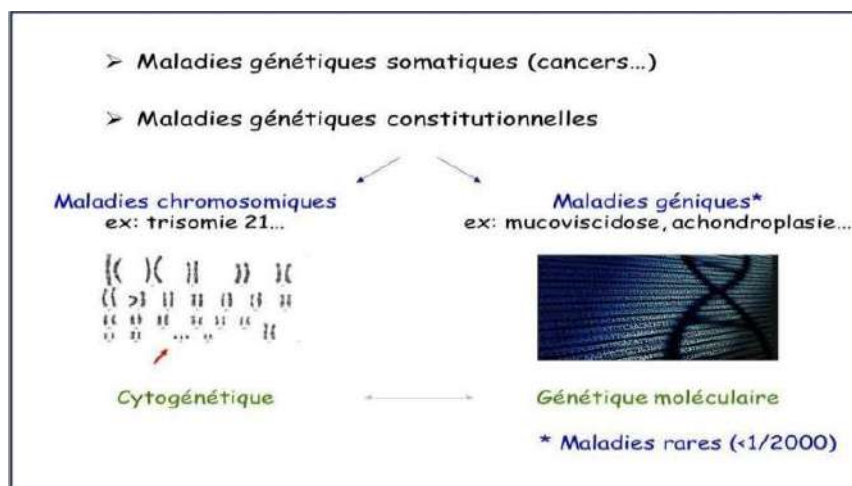
Ici, on change d'échelle, les chromosomes sont formés de pages, de lettres. Notre rôle va donc être de déceler la faute d'orthographe parmi ces milliers de pages et de lettres afin d'identifier la modification de la séquence de cet ADN à l'origine d'une maladie (ex : mucoviscidose, achondroplasie).

La Technique qui va 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 :



III. 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

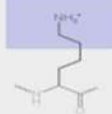
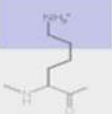
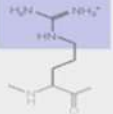
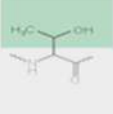
Mutation faux-sens = La conséquence va entraîner un changement d'aa (= Acide Aminé) dans la protéine correspondante -> l'acide aminé est remplacé par un autre.

Mutation neutre = Variation nucléotidique qui n'entraîne 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
Les mutations du site d'épissage peuvent entraîner 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...

Récap =

	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	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
					
				basic	polar

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 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 seul gène** : 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 gènes (majorité des cas)** : caractère multifactoriel dont la transmission suit les lois de **l'hérédité poly-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

Johann Gregor Mendel (1822-1884), moine et botaniste autrichien : père fondateur de la génétique

+++ 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 des allèles

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

Soit **A** = allèle dominant et **a** = allèle récessif :

A est **dominant** sur **a**, si **A** est capable de s'exprimer à l'état hétérozygote : (**Aa**)

a est récessif, s'il ne s'exprime qu'à l'état homozygote (**aa**)

A et **a** sont co-dominants si tous les deux s'expriment à l'état hétérozygote -> exemple le groupe sanguin AB

Donc un **caractère dominant** s'exprime **chez les hétérozygotes** et un **caractère récessif** ne s'exprime que **chez les homozygotes** -> C'est-à-dire qu'il y a une traduction phénotypique que chez l'homozygote.

*La traduction phénotypique c'est ce que l'on va voir, par exemple si **a** est l'allèle malade et est récessif, à l'état homozygote (**aa**) -> l'individu sera malade. Mais à l'état hétérozygote (**Aa**), **A** est dominant donc **a** ne s'exprime pas et le phénotype devient : non malade.*

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.

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 l'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 (**OO**), 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

+++ Là c'est une partie super importante les arbres généalogiques avec lesquels il faut savoir reconnaître les modes de transmission !! Si vous avez du mal au début c'est normal, avec de l'entraînement ça va venir et ça sera un point garanti à l'examen. Je vous sortirai des DM juste sur ça et des fiches méthodes. +++

Transmission autosomique dominante :

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

« 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... »

	A	A
a	aA	aA
A	AA	AA

Première ligne : Maman ayant deux allèles sains AA

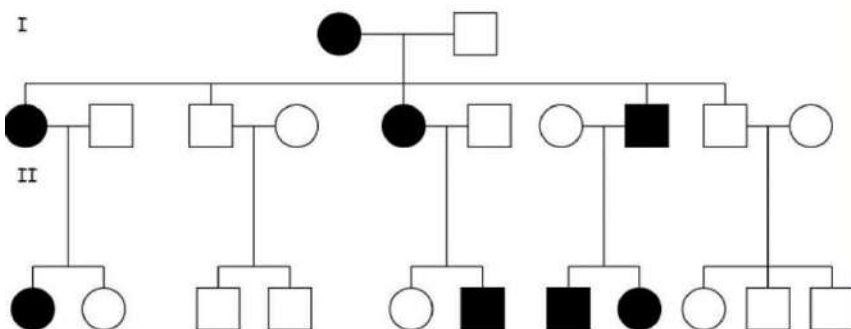
Son génotype est (AA) et son phénotype est non atteint

Première colonne à gauche : Papa ayant un allèle sain A et un allèle muté 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 1 chance sur 2 à l'enfant issu de cette union d'être malade

Arbre généalogique de la transmission autosomique dominante :



Les ronds sont des femmes

Les carrés sont des hommes

Les noirs sont atteints, les blancs sont non atteints et les petits points représentent une mutation.

I À la première génération on a un couple, la femme est atteinte et l'homme est sain

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

III A la 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**

Transmission 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)
- **Récessivité** donc le malade a les **deux allèles mutés = homozygote**
- Une personne atteinte a habituellement des parents normaux (non malades) **MAIS** porteurs de l'allèle muté ! Les parents du sujet atteint sont porteurs sains = hétérozygotes = 1 allèle muté / 1 allèle sain. Il ne porte qu'une copie de l'allèle muté (état hétérozygote) ce qui est insuffisant pour provoquer la maladie **mais suffisant pour la transmettre**.
- Les deux sexes sont atteints et transmettent car autosomique.
- **La consanguinité des parents accroît l'incidence++**. Elle est fortement déconseillée. En effet un humain possède environ 25 000 gènes + beaucoup de mutations différentes.
- Pour un couple ayant un enfant atteint le risque de récurrence pour la grossesse suivante est de **1/4**.

Petite explication pour comprendre l'accroissement d'incidence en cas de consanguinité. Par exemple, 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 !

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).

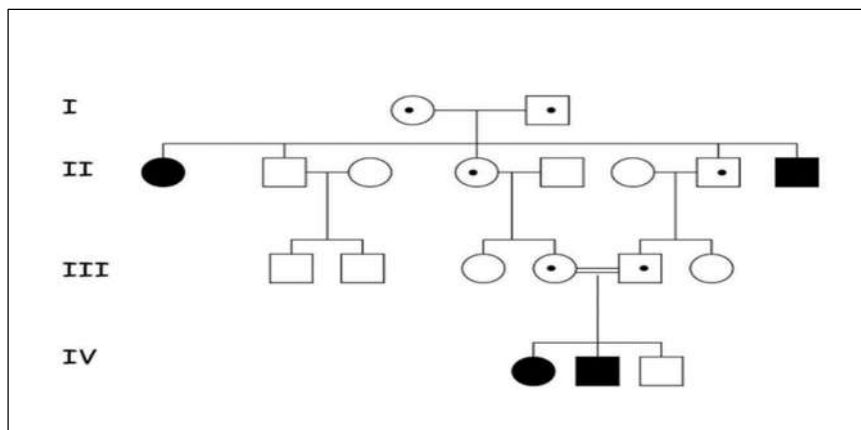
♀\♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

1/4 de risque d'avoir un enfant atteint au cours d'une seconde grossesse++

Si vous avez le moindre doute en qcm sur le risque vous refaites ce petit tableau et vous comptez !!

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

Arbre généalogique de la 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 (les doubles traits sur l'arbre) 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.

Consanguinité : cas rare, 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 :

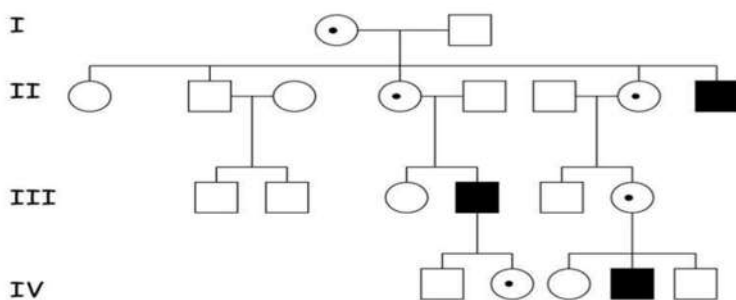
On va parler maintenant des chromosomes sexuels : Les gonosomes X et X chez la femme, X et Y chez l'homme :

♀♂	X*	Y
X	XX*	XY
X	XX*	XY

♀♂	X	Y
X*	X*X	X*Y
X	XX	XY

- Elle atteint presque exclusivement les garçons (en QCM, toujours/jamais = FAUX). *Car ils n'ont qu'un X donc il suffit qu'ils récupèrent le X muté de leur mère pour être malade.*
- 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 (la consanguinité accroît ici encore le risque) ou parfois par inactivation du chromosome X (*si leur chromosome sain est inactivé alors il ne leur reste que le muté et elles seront malades*).
- Les hommes ne transmettent pas à leur fils (*logique car ils leur transmettent un Y et non un X sinon ce ne serait pas un fils mais une fille*)
- Les femmes conductrices ont 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint et un risque sur deux d'avoir une fille conductrice. *Pour les risques comme ça, faut vraiment y réfléchir avec les petits tableaux (comme au-dessus avec les X et les Y) même en qcm en cas de doute vous les faite et vous avez juste à compter combien sont malades. Ex : dans celui de droite on a une femme conductrice qui peut donner une fille conductrice et une fille saine (selon si elle donne son X muté ou son sain) = 1 risque sur 2 d'avoir une fille conductrice. Et pour ses fils c'est pareil, un sera malade s'il récupère l'X muté et l'autre sain avec l'X sain = 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint.*

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 (donc 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 hémizygoté 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.

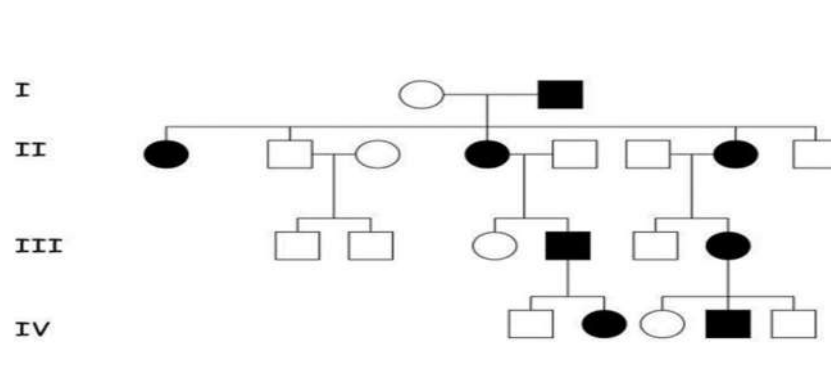
Transmission dominante liée à l'X :

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

Arbre généalogique de la transmission dominante liée à l'X :



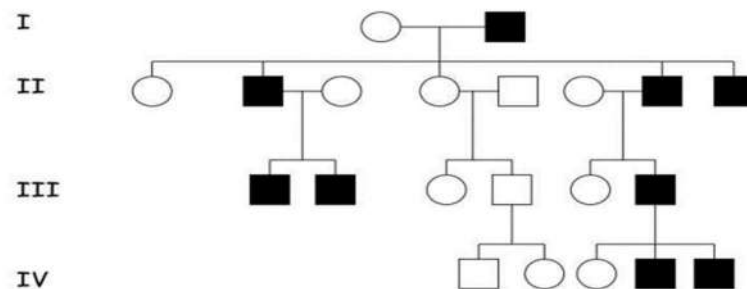
- Beaucoup plus rare
- 2 sexes atteints mais les femmes plus que les hommes (*logique car elles ont deux X ! Elles peuvent recevoir la mutation de leur père ou de leur mère alors que les hommes ne peuvent recevoir un X que de leur mère*)
- L'enfant d'une femme atteinte a, quel que soit son sexe, 1 risque sur 2 d'être atteint.
- Toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, tous les garçons indemnes.

Transmission liée au chromosome Y :

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

- Seuls les hommes sont atteints
- Les hommes atteints ont toujours un père atteint
- Tous les fils d'un homme atteint sont atteints (*bon là c'est vraiment le cas le plus évident suffit de bien réfléchir et c'est très logique*)

Arbre généalogique de la transmission récessive liée à l'Y :



En G1, le père est malade donc en GII, il transmet son Y à ses fils qui sont alors malades eux aussi.

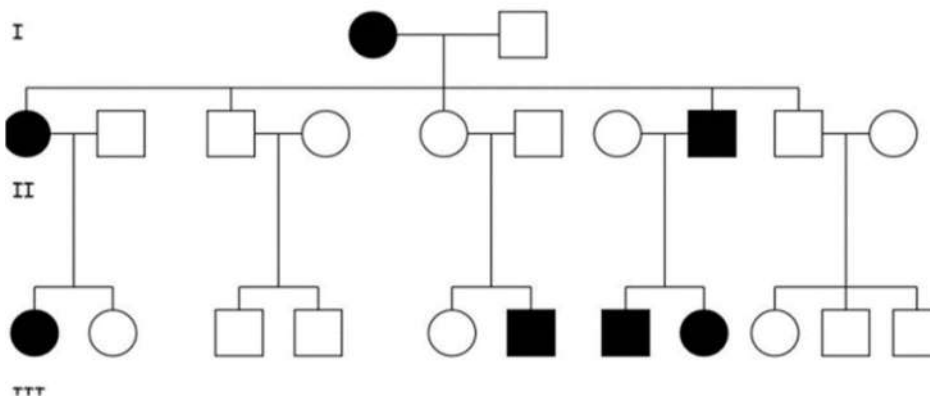
Les filles quant à elles n'ont pas de Y donc pas de mutations.

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.

C'est bon on a fini de voir toutes les transmissions !! maintenant on va voir ce qui peut les modifier, sinon c'est pas drôle. Vous inquiétez pas si vous avez du mal avec les différentes transmission avec de l'entraînement ça va rentrer tout seul.

Facteurs modulant ces règles de transmission :

Pénétrance incomplète :



Ici, on se dit en premier :

- Mode de transmission autosomique car fille et garçon atteints
- Et transmission dominante car verticale.

Donc d'après les règles qu'on a vues, tous les individus atteints ont au moins 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) car 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.

La **pénétrance** = pourcentage d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie. ++

Donc si on a une **pénétrance de 100%**, cela veut dire que dans une pathologie donnée, tous les individus porteurs à l'état d'hétérozygote de l'allèle muté vont développer la maladie. Dans certains cas, la pénétrance peut être de **80%**, c'est-à-dire que 8 individus porteurs sur 10 vont exprimer la maladie.

Ainsi, la pénétrance modifie le risque de transmission.

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

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

Exemple 1 : vous avez une pathologie autosomique dominante, le risque de transmission est de 50% (*un allèle muté et un allèle sain donc une chance sur deux de transmettre la maladie = 50 %*). Si la pénétrance est de 1, le risque de transmission est en effet de 50% (*logique car la pénétrance est de 100% donc on est certain à 100 % d'être malade si on a un allèle muté*).

Exemple 2 : si maintenant vous avez une pathologie dont la pénétrance est de 80%, le risque de transmission sera modifié car : (*il n'y a que 80 % des personnes ayant l'allèle muté qui expriment la maladie, donc le risque de transmission baisse*)

Risque de transmission = 50% x 0,8 Avec p=0,8 ou 80% (*il faut comprendre ça après on ne vous fera jamais faire de calcul ne vous inquiétez pas*).

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. le premier arbre généalogique de la pénétrance incomplète : 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.

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... 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.

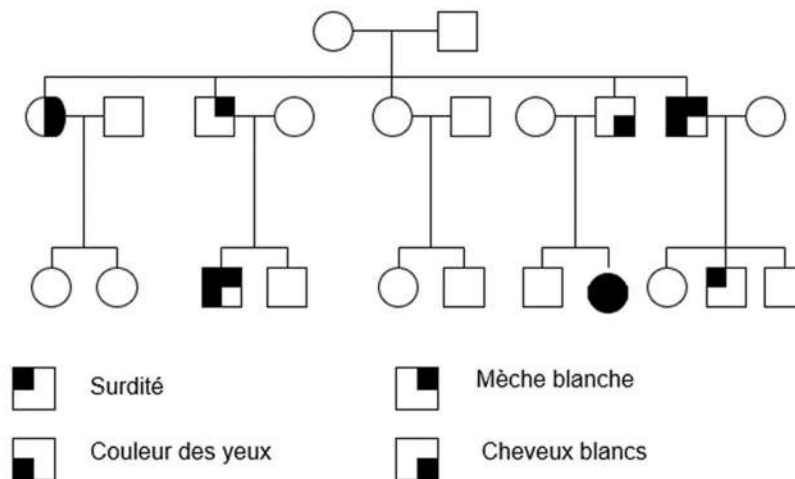
Lorsque la pénétrance n'est pas totale, le risque pour un sujet sain, né d'un individu atteint, de transmettre la maladie n'est pas nul. **DONC** ces notions de pénétrance rendent extrêmement complexe le conseil génétique et cela explique qu'il faut notamment aujourd'hui **des analyses moléculaires pour avoir un conseil génétique correct**.

Variabilité d'expression problématique :

Cette notion de variabilité d'expression complexifie encore les choses. On est encore un fois dans un système bi-allélique (deux versions différentes d'un même gène), maladie monogénique (maladie dépendante d'un seul gène). *Donc tjrs pareil que tout ce qu'on vient de voir.*

Ici, le fait d'avoir un allèle muté va induire un **phénotype** qui sera **extrêmement différent** d'un individu à l'autre dans une même famille (= *même maladie mais symptômes différents*).

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 des cheveux 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).

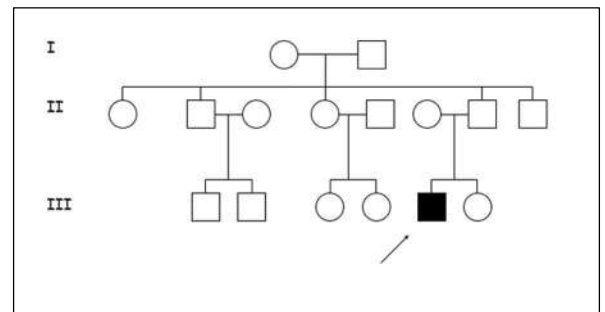
Néomutations :

L'achondroplasie est la plus fréquente des chondrodysplasies (1/15 000) = **maladie rare**.
(Attention ne confondez pas !! C'est la plus fréquente des chondrodysplasies mais c'est une maladie RARE+++)

Ce sont des anomalies de cartilage. La traduction de l'achondroplasie est un nanisme (=petite taille aux alentours de 1,30 m).

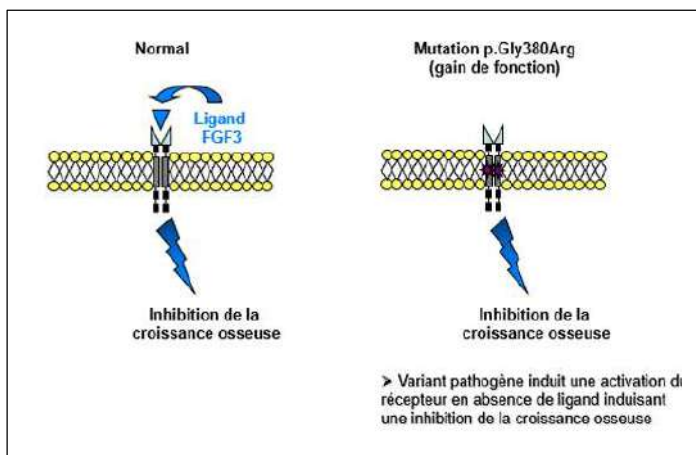
Il existe d'autres anomalies dans cette pathologie :

- 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.



Le récepteur du ligand **FGFR3** est là pour réguler la croissance osseuse. Lorsque le ligand se fixe sur le récepteur, il a pour action d'inhiber la croissance osseuse et donc d'inhiber le développement du cartilage. La mutation de l'achondroplasie touche le récepteur, elle va donc modifier la glycine en position 380 et être transformé en arginine. Il existe deux mutations possibles au niveau nucléotidiques mais les deux mutations vont impacter le même acide aminé (toujours la glycine en position 380 en arginine). Le récepteur a une mutation gain de fonction, c'est-à-dire qu'il va **en permanence être activé**, même sans ligand et donc en permanence va inhiber la croissance osseuse. En effet en modifiant la glycine en arginine, le récepteur va penser que le ligand est toujours fixé et en permanence il va induire une inhibition de la croissance osseuse.

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 (*la transmission autosomique dominante*).
 +++ : 90% des enfants naissent de parents de taille normale, donc de parents 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 atteint a lui-même plus tard des enfants, pour chaque grossesse, il aura 1 risque sur 2 d'avoir des enfants achondroplases (car autosomique dominant).

/!\ 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 Néomutations :

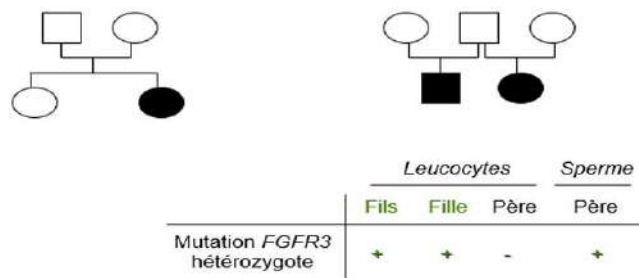
- Surtout pour les transmissions dominantes
- Dans les maladies liées à l'X sévères
- Exceptionnel dans les maladies autosomiques récessives puisque cela supposerait qu'il y ait 2 mutations sur le même gène.

Mosaïcisme germinal :

Mosaïcisme : Co-existence de populations cellulaires génétiquement distinctes, liée à la survenue de mutations post-zygotiques.

Mosaïcisme germinal : Double population de cellules germinales, l'une porteuse d'une mutation et l'autre non (sauvage)

Achondroplasie



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 spermatozoïdes 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.**

Récap Mosaïcisme germinale :

- Implication en conseil génétique ++++
- Le plus souvent dans les formes dominantes ou liées à l'X
- Également décrit pour les anomalies chromosomiques (trisomies...)

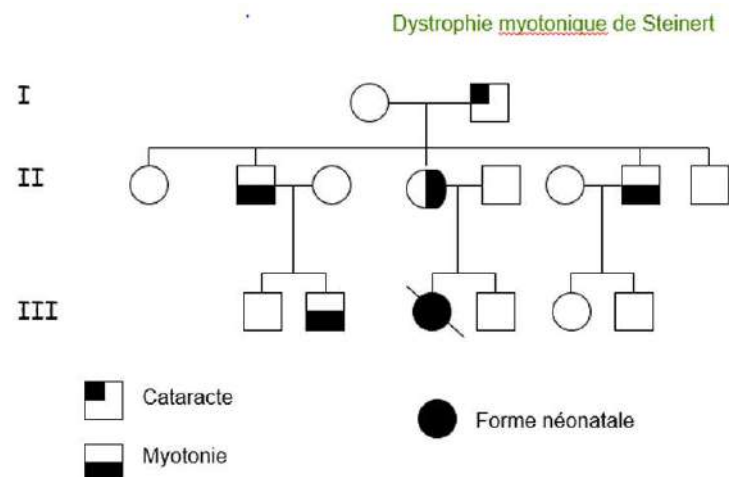
Phénomène d'anticipation :

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 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**.

Récap 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.

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 : la taille de ces séquences répétées est sujette à variation au cours de la réplication (en fait vu que ce sont des répétitions comme CTG CTG CTG elle peut en oublier ou alors en mettre en trop mais vous reverrez mieux ça en biomol)

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

Conclusion : enfin x)

- Savoir dessiner 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 le risque de récurrence.
- Une maladie génétique peut se présenter comme un cas sporadique ++ (=un cas isolé).
- Une pathologie ne doit pas être obligatoirement familiale pour être génétique

Bravo d'être arrivés au bout de ce cours !! Je sais qu'il est loooooonngg (je viens de le ficher alors je le sais plus que jamais mdr). Mais vous verrez une fois que vous avez compris, que vous vous êtes entraînés y'a presque plus rien à apprendre ! Je vais vous faire des dm et des fiches récap ou même explicatives pour vous aider au maximum. C'est vraiment un cours intéressant avec des applications cliniques, des exemples, vous verrez une fois comprise la génétique c'est super bien !

J'espère que cette première fiche vous conviendra, n'hésitez pas à me dire s'il y a un problème ou autre. Je suis là si vous avez des questions (forum, discord ...) ou des suggestions sur ce que je pourrai mettre en place pour vous aider.

Déiiiiiiiiii au tutorat !! Que ce soit nouveaux, anciens ou trèèèèèè anciens tuteurs <3

Dédi à vous qui entamez une année pas facile, vous êtes vraiment courageux ! Soyez fiers de vous !

Dédi à la LAS 2 et à tous ceux qui en entament une ! (Force à vous, ça vaut le coup)

Dédi à ma miff (de sang ou de cœur) la vie aurait moins de saveur sans vous

Dédi à notre trio de la BU !! Aka Maëvacuole (votre incroyable tut de physio) et Spartaculaire (elle est pas tut le surnom c'est gratos). Vous avez vrmt rendu ma LAS 2 plus belle !

Dédi à toutes les personnes qui m'ont soutenu pendant ces deux années, merci pour tous. (Surtout toi maman, c'est ta réussite aussi)

Dédi à mes fillots (même si je ne les connais pas encore je suis sûre vous êtes géniaux).

Et enfiiiiin dédi à moiii !!!