Introduction à la génétique médicale

Coucou les P1 !! Je me présente, moi c'est LenADN, votre tutrice de génétique pour cette année. Vous allez voir la génétique c'est plutôt chill mais super intéressant !
Voici ma première fiche de génétique, vous en aurez trois au total. Dans ce cours on voit les bases de la génétique. Il est important que vous compreniez bien ce cours pour la suite, il ne suffit pas d'apprendre par cœur. Donc si vous avez la moindre question, posez-la moi sur le forum et j'y répondrai avec plaisir ! Bon courage !!!! (PS. Tout ce qui est écrit dans cette police, ce sont mes commentaires)

INTRODUCTION
I/ Génétique Médicale
- place de la génétique médicale en 2025
- quelques dates
- enjeux et défis
- quelques definitions

II/ Maladies Génétiques
- types de maladies génétiques
- principales classes de mutations

RÈGLES DE TRANSMISSION
I/Modes de transmission des caractères héréditaires
II/ Lois de Mendel
III/ Dominance et Récessivité
- Transmission autosomique dominante
- Transmission autosomique récessive
- Transmission liée au chromosome X
- Transmission liée au chromosome Y

IV/ Facteurs modulant ces règles de transmission
- Pénétrance incomplète
- Néomutations
- Mosaïcisme germinal
- Phénomène d'anticipation

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.



INTRODUCTION

I/ Génétique Médicale

1. Place à la génétique médicale en 2025

La génétique médicale en 2025 est une véritable spécialité médicale avec une activité **clinique** (prise en charge des patients et des familles) et une activité **biologique** (analyse du matériel génétique en laboratoire).
Elle est impliquée dans 3 grands chapitres de la médecine aujourd'hui :

1. L'**identification** des mécanismes physiopathologiques de maladies rares et fréquentes → car la biologie moléculaire permet de comprendre comment **survient** une pathologie, comment elle **évolue** et comment la **traiter**.

2. Le **diagnostic** :

- Le **diagnostic POSITIF**, c'est une manière de confirmer de façon certaine une maladie génétique. A présent, la biologie moléculaire permet, à partir d'une simple prise de sang et dans un délai rapide (~48h), de diagnostiquer avec certitude une maladie génétique.

  Exemple : L'amyotrophie spinale c'est une maladie extrêmement grave. L'enfant naît parfaitement bien mais au bout de 3 mois il commence à développer une paralysie pouvant entrainer sa mort, la maladie touche les neurones moteurs. Pour faire un diagnostic, jusqu'à il y a peu de temps, il fallait faire une biopsie nerveuse + un électromyogramme et toute une série d'examens invasifs (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.

- Le **diagnostic PRE-NATAL**, avant la naissance, quand le médecin remarque des problèmes morphologiques. Dans certaines familles, on retrouve une prédisposition à certaines maladies génétiques. Par conséquent, on peut, grâce à des techniques de cytogénétique ou de génétique moléculaire, faire un prélèvement très précocement au cours de la grossesse pour savoir si l'enfant à naître sera atteint ou non de cette maladie. Si c'est une maladie extrêmement grave, on pourra proposer une interruption médicale de grossesse (IMG), si les parents le désirent.



Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- Le **diagnostic PRE-SYMPTOMATIQUE**, c'est 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 : Chorée d'Huntington), en étudiant l'ADN d'un individu qui va parfaitement bien, prédire qu'il développera un jour la maladie qu'on étudie. Attention, tous les types de diagnostic sont encadrés en termes de consentements et de lois. En effet, ce type de diagnostic entraîne de forts problèmes liés à l'éthique médicale *(il est inutile de prévenir un patient que dans 30ans il souffrira d'une maladie incurable par exemple)*. Néanmoins, il est très intéressant, dans le dépistage de certains cancers familiaux !

3

Le **traitement** des maladies rares ou fréquentes (qui a permis à la génétique de faire beaucoup de progrès en médecine dans les dernières années) → Aujourd'hui, on a de véritables essais de thérapies géniques qui fonctionnent dans le cadre de maladie extrêmement graves.

EXEMPLE : Dans les années 1980, des enfants atteints d'hémophilie (un trouble de la coagulation sanguine) étaient traités avec des facteurs anti-hémophiliques extraits de prélèvements sanguins provenant de nombreux donneurs. Ces protéines étaient isolées et purifiées pour permettre au sang de coaguler correctement et éviter les hémorragies.
Cependant, à cette époque, avec l'émergence du VIH (le virus responsable du SIDA), une grande partie de ces enfants ont été contaminés. Le virus était présent dans le sang de certains donneurs, et comme les produits utilisés venaient de nombreux échantillons, le risque de transmission était élevé.
Grâce aux progrès de la génétique moléculaire et au génie génétique, il est devenu possible de produire ces protéines humaines (les facteurs anti-hémophiliques A et B) dans des organismes hétérologues, comme des bactéries ou des cellules de culture. Ces protéines recombinantes, fabriquées sans recours au sang humain, sont totalement sûres car elles ne présentent aucun risque infectieux, ni viral ni bactérien.

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

Tut'Récap:

La génétique médicales est impliquée dans 3 grands chapitres de la médecine aujourd'hui :

1. **IDENTIFICATION**
2. **DIAGNOSTIC**
   - positif
   - pré natal
   - pré symptomatique
3. **TRAITEMENT**

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.



2. Quelques dates

La préhistoire de la génétique
(de la fin du XIXe siècle (1865) jusqu'aux années 1970)

- 1865 : Les **lois de Mendel**, (très importantes, comme la théorie de l'évolution de Darwin quelques année avant qui était extrêmement innovante)
- 1944 : L'**ADN** devient le **support biochimique de l'hérédité** = substratum chimique
- 1949 : L'anémie de maladie falciforme **drépanocytose** = première notion de maladie moléculaire !
- 1952 : **Certitude que les gènes sont constitués d'ADN**, on commence à parler de génétique moléculaire
- 1953 : Watson, Crick et Wilkins démontrent la **structure en double hélice de l'ADN**
- 1959 : **Premier caryotype**, on montre que la trisomie 21 est une maladie chromosomique puisque ces patients ont un chromosome 21 supplémentaire

Les VRAIS débuts de la génétique moléculaire et du génie génétique
(dès les années 70)

- 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.

L'IMPORTANCE des techniques de génétiques moléculaires dans les pathologies cancéreuses.
(années 80s)

- 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.)

EXEMPLE : Dans le cadre de la fusion génique BRC/ABL, on aboutit à une pathologie hématologique qui est une LMC (leucémie myéloide chronique)

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- 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.

- 1986 : première localisation d'un gène responsable d'une maladie via la **génétique inverse**

EXEMPLE : Le gène DMD est le plus grand gène connu chez l'humain. Il code pour une énorme protéine. Lorsqu'il est muté, cela provoque une maladie grave : la **myopathie de Duchenne**, une maladie qui touche les muscles. Pendant longtemps, on connaissait cette maladie, mais on ne savait pas quelle protéine en était responsable.
C'est grâce à une approche appelée **génétique inverse** que les chercheurs ont pu faire cette découverte.

La génétique inverse, soit la collecte de données d'un grand nombre de famille présentant une myopathie de Duchenne, puis, l'analyse génétique par biologie moléculaire de ces familles.
En fait, on trouve d'abord un gène qui est anormal chez des personnes malades (grâce à l'analyse ADN des familles malades), puis on cherche à comprendre quelle protéine il fabrique et pourquoi son défaut provoque la maladie.
Dans le cas de la myopathie de Duchenne, les scientifiques ont analysé l'ADN de nombreuses familles touchées pour localiser le gène muté : le gène DMD, situé sur le chromosome X. Une fois ce gène identifié, ils ont découvert qu'il code pour une protéine appelée dystrophine, absente ou non fonctionnelle chez les patients.
Cette méthode a ensuite été utilisée pour d'autres maladies, notamment celles où on ne connaissait pas encore la protéine responsable (contrairement au diabète, où l'on savait déjà que le problème venait du manque d'insuline).

EXPLOSION DE LA GENETIQUE MOLECULAIRE
(années 90s)



- 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**)

Ce progrès technologique est impressionnant quand on le compare au Human Genome Project, un projet international lancé dans les années 1990, qui a duré 10 ans et coûté environ 2,7 milliards de dollars pour séquencer le premier génome humain complet.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

→ En 2022, grâce au NGS, il est devenu possible de séquencer environ 3 milliards de paires de bases, ce qui correspond à un génome humain entier (Whole Genome Sequencing – WGS), ou 40 millions de paires de bases, correspondant à l'exome humain (Whole Exome Sequencing – WES, soit les parties codantes du génome) → cela en seulement quelques jours, alors que cela prenait autrefois plusieurs années.

Ainsi, la **médecine génomique** 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.
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.

3. Les **enjeux** et **défis** liés à la médecine génomique

- **Enjeux technologiques** : difficultés liées aux données massives, d'où la présence de big data, super calculateurs, algorithmes bio-informatiques, intelligence artificielle
- **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 organisationnels** : Le travail à différentes échelles comme à l'échelle nationale (car chaque labo n'aura pas son séquenceur.)
- **Enjeux économiques** : diagnostics plus rapides, thérapies ciblées mais aussi possibilité de thérapies pour des maladies rares voire ultra rares
- **Enjeux éthiques** : consentements, confidentialité…

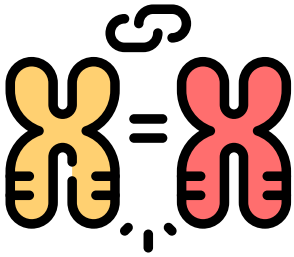
Par exemple : Une compagnie d'assurance, pour vous faire une assurance vie, le fera en fonction de votre état de santé. Donc pour eux, savoir que l'individu X a des gènes qui vont lui faire développer des maladies entraînera des conséquences. Si on laisse le génome ouvert à tout le monde, ça entraîne des conséquences pour la personne qui veut prendre une assurance. Aujourd'hui quand on parle de manipulation du génome, on parle aussi des lois bioéthiques. On est capable par exemple de manipuler le génome humain, notamment embryonnaire. C'est une pratique interdite aujourd'hui par les lois de bioéthiques. Le génome en diagnostic se manipule avec des contraintes majeures. Aujourd'hui, sur internet il y a beaucoup de boites privées qui proposent de la génétique récréative (savoir nos origines …) et cela a des conséquences car on a tous des gènes anormaux, on va tous mourir de quelque chose. Si l'on veut vivre correctement, il faut que l'information soit relativement contrôlée.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

→ Donc en résumé, la génétique moléculaire c'est quelque chose de fantastique mais c'est aussi quelque chose à manier avec d'extrêmes précautions !

++ une maladie rare touche moins d'une personne sur 2000 en population générale ++

4. 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

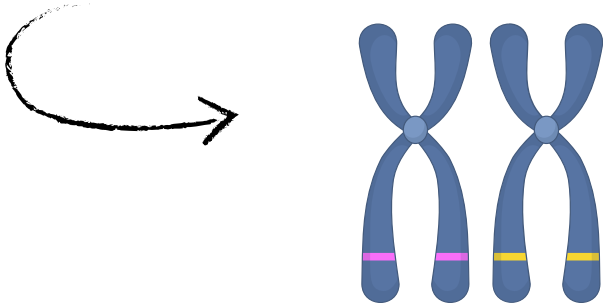
On a 25 000 gènes dont un grand nombre de régions non codantes.

- **Exome** = régions codantes (environ 1%)
- **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.

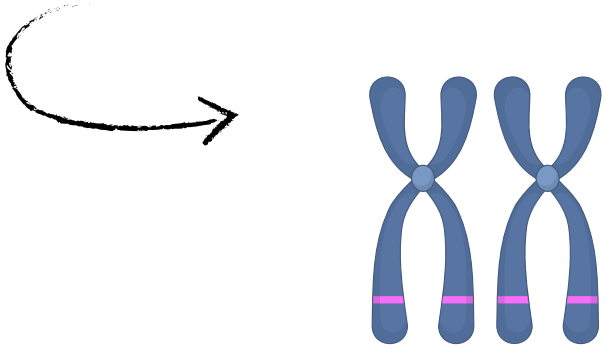
Chez l'homme il y a 46 chromosomes = 22 paires d'autosomes (chromosomes non sexuels, du chromosome 1 au chromosome 22 par paire) et 1 paire de gonosomes (Chromosomes sexuels) : XX chez la femme ou XY chez l'homme.

→ Les gènes se transmettent par les parents à leur descendance. Ainsi, pour une paire de chromosomes homologues, il y a un chromosome hérité du père et l'autre de la mère. Donc si on prend un gène à un locus spécifique du chromosome 1 on a 2 allèles de ce gène (un allèle du père et un allèle de la mère).

- **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 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.

En gros vous avez une paire de chromosomes, un hérité de votre mère et un de votre père, ils portent les mêmes gènes mais pas forcément les mêmes allèles (par exemple : 2 chromosomes ont le gène qui determine la couleur des yeux mais pas forcément le même allèle, c'est-à-dire qu'un chromosome peut avoir un gène qui donne les yeux bleus et l'autre les yeux marron, dans ce cas la couleur est déterminée grâce au principe de dominance/récessivité qu'on verra plus tard !)

Essayez de bien comprendre ces définitions et vous verrez que vous allez facilement les retenir <3

II/ Les Maladies Génétiques



1. Types de maladies génétiques

Maladies génétiques somatiques, ce sont des 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.

Ici la maladie touche les cellules du corps mais pas celles de la reproduction, donc ce ne sont pas des maladies qui peuvent se transmettrent aux enfants de la personne malade.

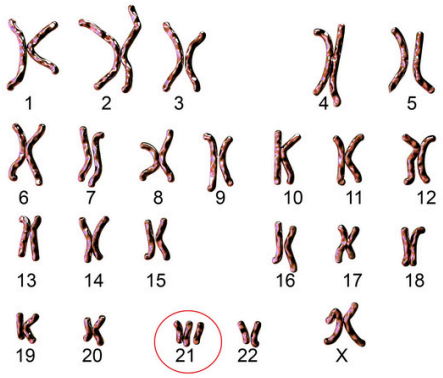
→ Les cancers ne sont pas des maladies familiales (sauf pour un tout petit nombre). En effet, il y a des formes familiales de cancer mais ce sont vraiment des exceptions.

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

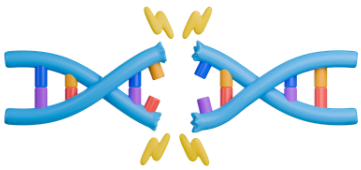
Ici la maladie touche les cellules reproductrices et peut donc se transmettre aux enfants de l'individu malade.

Parmi elles, on distingue :

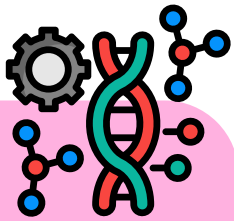
- **Maladie chromosomique**, comme la trisomie 21 caractérisée par la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21e paire. Le caryotype peut être considéré comme une encyclopédie dont chaque tome est représenté par un chromosome.



- **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. Une lettre (un nucléotide) en moins dans notre génome peut être aussi délétère qu'un chromosome en plus ou en moins. Car les gènes sont importants en termes de traduction, de protéines qu'ils vont donner. 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 maladies géniques sont très nombreuses (plusieurs milliers) et très différentes (d'où la difficulté de les étudier) mais rares.



La technique qui permet de déceler l'erreur dans le nombre de tomes (= de chromosomes), c'est la **cytogénétique**.
La technique qui permet de déceler la faute d'orthographe (= recherche de la modification de séquence), c'est la **génétique moléculaire**.
Ces deux techniques (cytogénétique/génétique moléculaire) sont très liées, on parle aujourd'hui de **cytogénétique moléculaire**, frontière floue +++



Tut'Récap:

→ Maladies génétiques somatiques (cancers, …)
→ Maladies génétiques constitutionnelles
→ Maladies chromosomiques (trisomie 21, …) → CYTOGÉNÉTIQUE
→ Maladies géniques (mucovicidose, achondroplasie, …) → GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

2. Principales classes de mutations

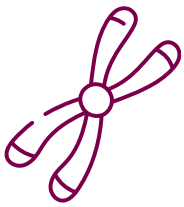
- **Délétion** = **Perte** d'un certain nombre de nucléotides avec rétablissement de la continuité. (Perte de 1 paire de bases à plusieurs mégabases, exemple perte d'un A, T, C ou G)

- **Insertion** = **Ajout** de matériel génétique supplémentaire qui vient s'insérer dans la séquence sauvage de l'ADN, incluant des duplication

- **Substitution** = **Remplace** une base par une autre

→ Mutation faux-sens = La conséquence va entrainer 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 *(toute la séquence d'ADN sera impactée)*. ++
Elles peuvent résulter de délétion, d'insertion ou d'erreur d'épissage.



LES REGLES DE TRANSMISSION

I/ Mode de transmission des caractères héréditaires

Un caractère héréditaire peut être **physiologique** ou **pathologique**.

Les calculs de risques en génétique sont 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 !

Alors petite explication pour les risques :

- *le risque réel d'une personne donnée d'avoir un caractère héréditaire est de 0 ou de 1, c'est-à-dire qu'il l'a = 1 ou qu'il ne l'a pas = 0 tout simplement*
- *cependant, imaginons des parents qui consultent pour savoir quelle est la chance pour eux de concevoir un enfant (donc qui n'existe pas encore) qui aura tel ou tel caractère héréditaire, là on peut avoir un risque différent de 0 ou 1 : c'est un risque théorique*

D'ailleurs, on estime qu'une grossesse présente **toujours des risques** (2 à 5% de risque d'avoir un problème : petit doigt surnuméraire, pathologie plus grave neurologique...)
Ainsi, le rôle du généticien est 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.

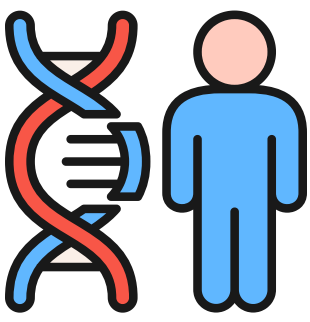
La **transmission** d'un caractère peut dépendre :

- **D'un seul gène** : caractère **monofactoriel** dont la transmission suit les lois de l'hérédité **monogénique**.

Exemple : maladies géniques rares gouvernées par deux allèles d'un même gène (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 **polygénique** et dépend fortement de facteurs environnementaux.

Exemple : 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** +++
Ces lois s'appliquent exclusivement au **génome nucléaire** puisque le petit génome de la mitochondrie est spécifique et entraîne des pathologies très spécifiques et particulières.
Elles 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
Exemple : dans un couple de gènes, l'allèle paternelle et l'allèle maternelle vont être exprimés de façon équivalente.

III/ Dominance et récessivité des allèles

Dans l'étude des maladies monogéniques la transmission 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** → pour 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 n'y a une **traduction phénotypique** que chez l'homozygote.

La traduction phénotypique c'est en gros si le gène s'exprime ou pas (= ce qu'on voit), par exemple si une personne a une allèle yeux bleus récessive et une allèle dominante yeux marron, cette personne aura les yeux marron !
Si c'est pas clair n'hésitez pas à me poser des questions sur le forums <3

Petit point vocabulaire :

- **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.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

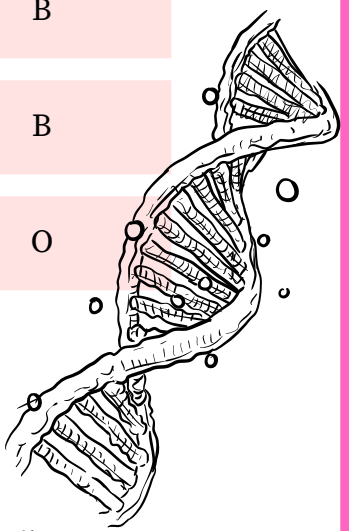
EXEMPLE NON PATHOLOGIQUE :

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.
Cela 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.

Allèle hérité du parent 1	Allèle hérité du parent 2	Génotype de l'enfant	Groupe sanguin de l'enfant
A	A	AA	A
A	O	AO	A
A	B	AB	AB
B	B	BB	B
B	O	BO	B
O	O	OO	O

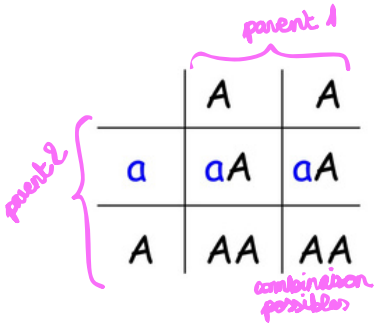


« Les parties suivantes sont très importantes, il faut que vous soyez capable de faire des arbres généalogiques, de reconnaître dans le discours des patients les risques qu'il y ait une maladie génétique sous-jacente. Et ceux même en tant que généraliste, pour pouvoir orienter la personne vers un généticien. Aujourd'hui, on a de plus en plus de patients et notamment des jeunes mères qui viennent en consultation génétique avec un nouveau-né malade en disant qu'elles avaient prévenu leur gynécologue lors de leur grossesse qu'il y avait telle maladie dans la famille et que celui-ci ne leur a rien dit de faire à ce moment-là. Aujourd'hui, on pourra de plus en plus vous reprocher de ne pas avoir suspecté de maladie génétique.»

Voici les mots de la prof par rapport à la suite du cours. Il faudra bien comprendre les modes de transmission mais, ne vous inquiétez pas, avec un peu d'entrainnement ça sera des points faciles à l'examen!

1. Transmission autosomique dominante

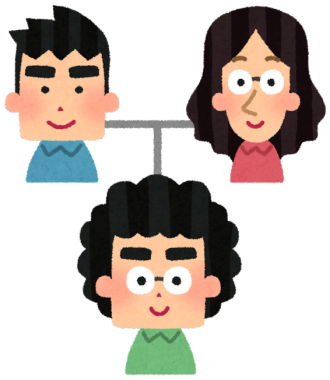
→ La personne atteinte a au moins un parent atteint.
→ Les deux sexes sont atteints et la transmission se fait par les deux sexes (car autosomiques = K=chromosome non sexuels)

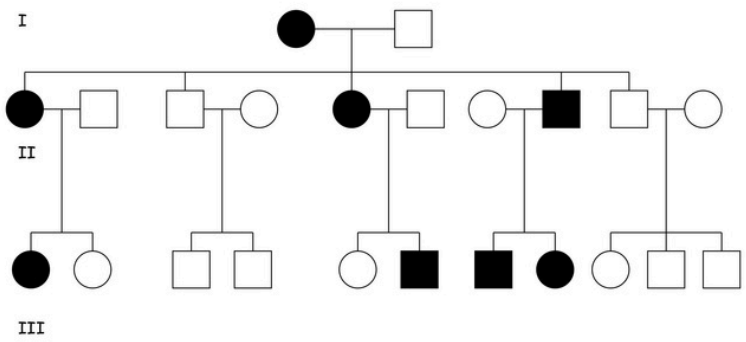


→Un enfant issu du croisement d'un sujet atteint et d'un sujet non atteint à **1 risque sur 2 d'être atteint**.

Ici l'enfant a 2/4 chance soit ½ chance d'être atteint car l'allèle mutée est DOMINANTE.

En présentiel, la prof précise qu'il faut faire attention à nos propos en génétique lorsqu'on s'adresse aux familles car en général les maladies peuvent toucher la famille en général et pas une seule personne, ce qui peut devenir anxiogène. Par exemple, on dit aux parents que leur enfant aura ½ chance d'être mais aussi ½ chance de ne pas l'être, et SURTOUT on ne dit pas que l'enfant à ½ de mourir d'une maladie génétique.





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 : deux filles et un garçon atteint + 2 garçons sains*
*III À 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 reconnait 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 vue plus loin : pénétrance incomplète).
Cet arbre fait penser à une maladie autosomique dominante car :

- Arbre **VERTICAL** : individus atteints sur des générations successives
- **Garçons ET filles** atteints et transmetteurs -> AUTOSOMIQUE
- Individu atteint a toujours un parent atteint-> DOMINANT



2. 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.) Ils ne portent 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.

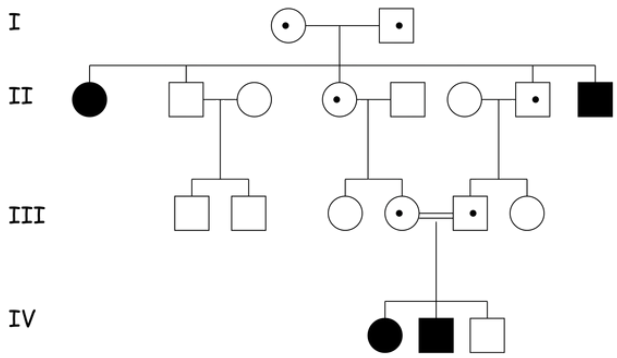
Pour un couple ayant un enfant atteint le risque de **récurrence pour la grossesse suivante et de 1/4**.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

EXEMPLE : (pour comprendre pourquoi la consanguinité augmente l'incidence) :
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 !

	a	A
a	aa	aA
A	Aa	AA

→ Dans cette configuration, où les 2 parents sont porteurs de l'allèle muté, plusieurs combinaisons sont possibles :
a. ¼ chance d'avoir un enfant malade génotype (aa)
b. ½ chance d'avoir un enfant porteur de l'allèle muté (Aa)
c. ¼ chance d'avoir un enfant sain non porteur (AA)
ATTENTION ici seul l'enfant avec le génotype aa est malade car il s'agit d'un allèle ***récessif****.*
Résultats : ***1/4 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 !



I À la ***première génération*** *on a un couple de porteurs sains*
II À la ***deuxième génération****, ce couple a eu 5 enfants : une fille et un garçon atteint + 2 enfants porteurs sains + 1 enfant sain*
III À la ***troisième génération****, il y a 4 enfants sains + 2 porteurs sains*
IV À la ***quatrième génération****, 2 enfants sont atteints car leurs parents sont des cousins porteurs sains*

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

- Arbre **HORIZONTAL** : parents non atteints mais porteurs → enfants atteints dans la même génération, **transmission horizontale**
- **Garçons et filles atteints** → AUTOSOMIQUE
- Pas d'atteinte dans les générations précédentes → RÉCESSIF
- **Consanguinité** (double trait) : augmente le risque car les parents ont hérité de la même mutation

Consanguinité : cas rare, mais 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.

3. Transmission récessive liée à l'X

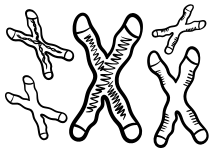


On va parler maintenant des chromosomes sexuels, soit les gonosomes X et X chez la femme, X et Y chez l'homme.

→Elle atteint **presque exclusivement** les garçons *(en QCM, toujours/jamais = FAUX)*. En effet, 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. C'est-à-dire qu'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)*

♀/♂	X*	Y
X	XX*	XY
X	XX*	XY

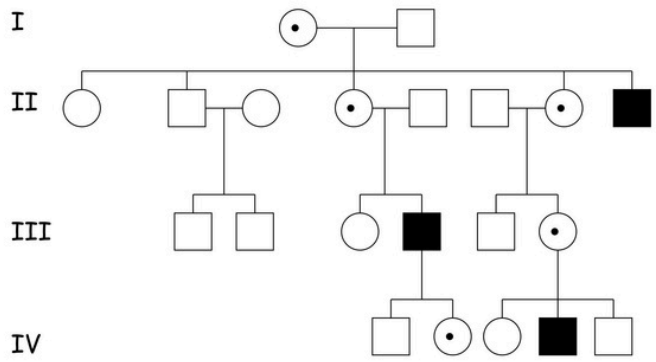
♀/♂	X	Y
X*	X*X	X*Y
X	XX	XY



Les femmes conductrices ont :
→ **1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint**
→ **1 risque sur 2 d'avoir une fille conductrice**

Exemple : Dans celui du bas on a une femme conductrice qui peut donner une fille conductrice et une fille saine (selon si elle donne son X muté ou son X sain) donc 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 donc 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint.

Ces tableaux sont très importants à comprendre plus qu'à apprendre par cœur, n'hésitez pas à les refaire si vous avez un doute en qcm.



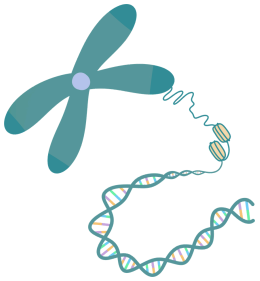
Ce genre d'arbre généalogique est caractéristique de certaines maladies comme la myopathie de Duchenne (garçons malades Et filles porteuses saines et conductrices).

*I À la **première génération** : La mère est porteuse de la mutation sur son chromosome X mais elle est asymptomatique.*
*II À la **deuxième génération** :*

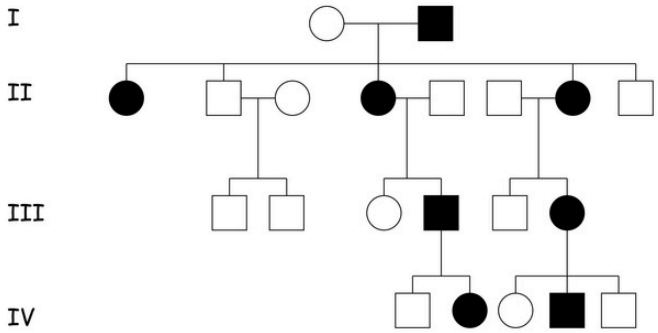
- *La première fille n'a pas hérité de son chromosome X muté, elle est donc saine et pas porteuse.*
- *Le fils en deuxième position est également sain, il possède 1 X sain (donc celui non muté de sa mère, et le Y de son père).*
- *En revanche la troisième et la quatrième fille ont hérité du chromosome 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 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 !*

4. 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 !





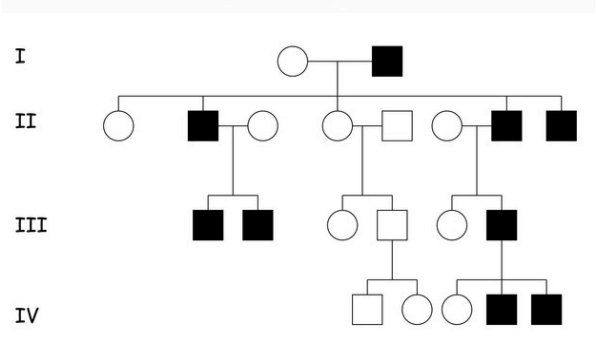


- Beaucoup plus rare
- 2 sexes atteints mais les femmes plus que les hommes (logique car elles ont deux X ! Elles peuvent recevoir la mutation de leur père ou de leur mère alors que les hommes ne peuvent recevoir un X que de leur mère)
- L'enfant d'une femme atteinte a, quel que soit son sexe, 1 risque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

« Au premier coup d'œil différencier dominant lié à l'X et dominant autosomique, vous pouvez pas » → *c'est les mots de la prof, donc c'est normal si vous n'arrivez pas à différencier les 2, elle ne vous piégera pas sur ça à l'exam.*

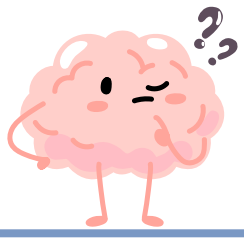
5. Transmission liée au chromosome Y

→ Pathologies assez particulières (notamment des hypofertilités), 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

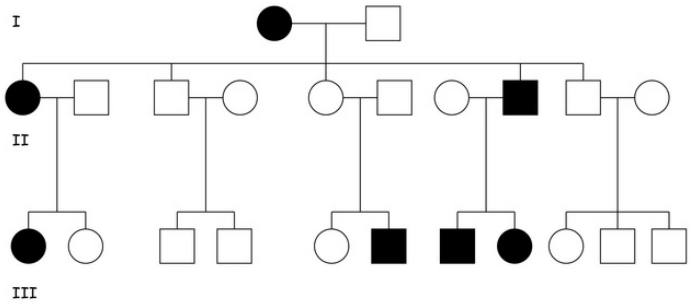


*À la **première génération**, le **père est malade** donc il transmet son Y à ses **fils qui sont alors malades** eux aussi.*
Les filles quant à elles n'ont pas de Y donc pas de mutations.
*On voit bien que **seuls les hommes peuvent être atteints** par une pathologie à transmission liée à l'Y et que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

IV/ Facteurs modulant ces règles de transmission



1. Pénétrance incomplète



Ici, on se dit en premier :

- *Mode de **transmission autosomique car fille et garçon atteints***
- *Mode de **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).*

Mais qu'est ce que la **pénétrance incomplète** ?

En fait, elle **se voit surtout pour les transmissions autosomiques dominante**.
Elle 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** est le pourcentage d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie.
Ainsi, la pénétrance modifie le risque de transmission d'une maladie.

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

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

Exemple 1 :
Vous avez une pathologie autosomique dominante, le **risque de transmission est de 50%** (un allèle muté et un allèle sain donc un risque sur deux de transmettre la maladie = 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 il n'y a que 80 % des personnes ayant l'allèle muté qui expriment la maladie, donc le risque de transmission baisse.
Le risque de transmission est de 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.

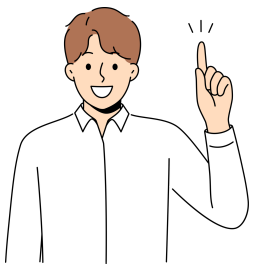
Cf. le premier arbre généalogique de la pénétrance incomplète
Il y a une implication dans le conseil génétique :
La 3ème fille (génération II) n'est pas porteuse de l'allèle muté (normalement autosomique dominant), ainsi le risque de transmettre la maladie est celui de la population générale.
Vu que nous sommes dans une maladie à pénétrance incomplète, si 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.

ATTENTION : La pénétrance peut être complète mais « **âge dépendant** ». Dans ces maladies, on peut en avoir qui apparaissent tardivement comme les maladies neurodégénératives.

Exemple: Chorée de Hutington.
Maladie **autosomique dominante** avec démence, autres 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 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.

N'oubliez pas, si il y a la moindre chose que vous ne comprennez pas → FORUM <3



2. Variabilité d'expression problématique

Cette notion de variabilité d'expression **complexifie** encore les choses.

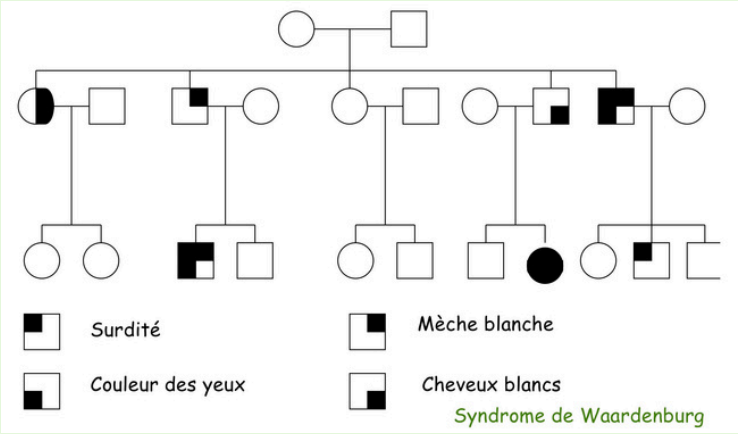
On est encore une fois dans un système :

- **bi allélique** (deux versions différentes d'un même gène),
- **maladie monogénique** (maladie dépendante d'un seul gène).

→ Donc toujours pareil que tout ce qu'on vient de voir.
→ MAIS 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: Le **syndrome de Waadenburg** : autosomique dominant/pénétrance complète
Il associe des signes très différents :

- dont le plus important est la surdité
- 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. +++

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Tut'Récap:

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).

3. Néomutations

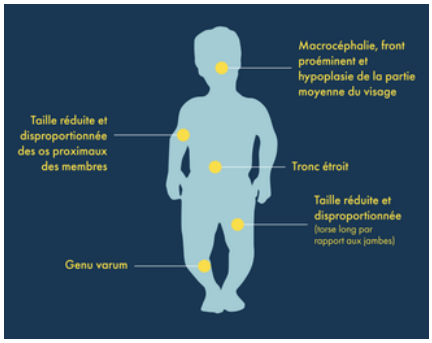
Les **néomutations** sont des mutations génétiques qui apparaissent **tôt** après la fécondation, souvent dès la première cellule. Elles provoquent des maladies génétiques **chez un enfant dont les parents ne sont pas porteurs de la mutation.**

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

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

Il existe d'autres anomalies dans cette pathologie :

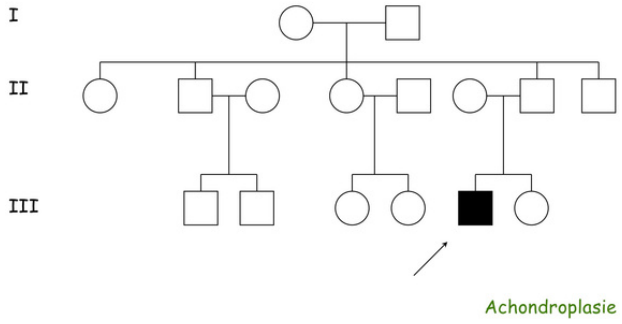
- Membres courts
- Hyperlordose
- Mains courtes
- Ensellure nasale marquée
- Macrocéphalie
- Front haut
- Complications neurologiques (myélopathies par ex)



ATTENTION ! Leur intelligence est STRICTEMENT normale, ils n'ont AUCUN signe de déficience intellectuelle ! +++
On reparlera plus en détail de cette maladie et de ce gène dans le deuxième cours.

C'est une maladie :
→ **autosomique dominante**
→ gène responsable = **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 tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.



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).

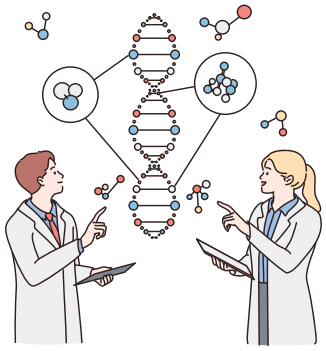
ATTENTION : Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux qu'on a pas affaire à une maladie génétique (génétique ≠ familial).

Tut'Récap:

Néomutations :

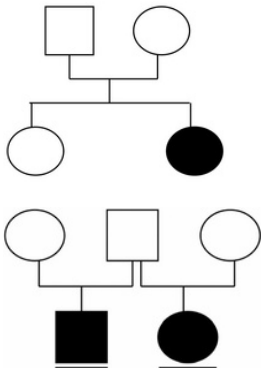
- Surtout pour les transmissions dominantes
- Dans les maladies liées à l'X sévères
- Exceptionnel dans les maladies autosomiques récessives puisque cela supposerait qu'il y ait 2 mutations sur le même gène.

Si un couple a un enfant achondroplase et qu'il vient vous demander un conseil pour une deuxième grossesse : vous pouvez lui dire qu'à priori vu qu'eux ont une taille normale, l'achondroplasie de leur premier enfant est due à une néomutation et donc qu'il n'y a pas de risque majeur pour la deuxième grossesse.
Cependant, ça, c'est est en théorie, mais en pratique il peut avoir un autre phénomène que l'on appelle : mosaïcisme germinal. *(qu'on va voir tout de suite !)*



4. 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)



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. 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 (logique car sinon il serait atteint d'achondroplasie).

	Leucocytes			*Sperme*
	Fils	Fille	Père	Père
Mutation FGFR3 hétérozygote	+	+	-	+

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 germinal qui explique l'achondroplasie de ses 2 enfants.

Tut'Récap:

Mosaïssisme germinal :

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

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

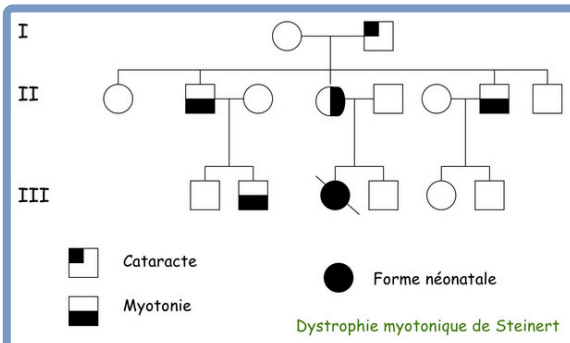
5. Phénomène d'anticipation

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

→ Transmission **autosomique dominante** donc un sujet atteint a toujours un parent atteint

→ Des hommes et des femmes sont atteints

→ **Variabilité d'expression** puisque l'on a des patients qui ont une cataracte jeune ou encore des myotonies (anomalies musculaires = retard à la décontraction).



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 sur de l'autosomique dominant avec une variabilité d'expression mais pas que, car on parle d'anticipation dans la mesure ou 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.

Tut'Récap:

Phénomène d'anticipation :

- Appliqué aux maladies dominantes
- Une aggravation du phénotype au fur et à mesure des générations avec une maladie qui va se développer plus tôt et être plus sévère.
- Lié à la présence de mutations particulières, dites instables par amplification de triplets (Steinert : amplification du triplet CTG dans la région 30 du gène).
- La sévérité du phénotype est corrélée à la taille de l'expansion.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Conclusion

- 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** ++.Une pathologie ne doit pas être obligatoirement familiale pour être génétique

Félicitations, vous venez de terminer votre premier cours de génétique !! Si vous avez la moindre question, je vous le rappelle, posez la moi sur le forum. En attendant, prenez-vous une pause bien méritée !

Et maintenait les dédis !!!

- *Dédis à mon papa qui a toujours été là pour moi pendant cette année difficile et qui me cuisinait des bons petits plats !*
- *Dédis à ma maman, évidemment, qui même de loin m'a soutenue toute l'année et m'a remonté le moral quand j'en avais besoin !*
- *Dédis à mes copines que je vois moins souvent maintenant mais que j'aime toujours autant <3*
- *Dédis à Océane, on se faisait tellement de vocaux pour se plaindre de la p1*
- *Dédis à mes copines que j'ai rencontrées cette année, je vous adore !!!*
- *Dédis à Laura et à nos midis au ru, tu vas gérer cette année !! (J'espère bien que tu lis mes dédis)*
- *Dédis à mes petits frères (oui même si je les supporte pas des fois), qui m'ont changé les idées les week-ends où je les voyais*
- *Dédis à ma belle-mère, Aurélie, que j'adoooore, elle me fait trop rire !*
- *Dédis à mon parrain et ma marraine de p1, Marie Lou et Lucas !*
- *Dédis au Japon c'était incroyable !*
- *Dédis au concert de the weeknd !*
- *Et bien sûr dédis au tutorat qui m'as permis de réussir ma p1 !*



Le tutorat niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.