

UE 1B :
Biomolécules, génome, bioénergétique,
métabolisme

ACTUALISATION
Fiche de cours n°26

Génétique médicale

- Notion tombée 1 fois au concours
- Notion tombée 2 fois au concours
- Notion tombée 3 fois ou plus au concours

LES MALADIES GENETIQUES OU ANOMALIES CONGENITALES

	<ul style="list-style-type: none">▪ Les maladies génétiques ou les anomalies congénitales représentent 3 % des naissances▪ Les maladies graves à composante génétique concernent 1 sujet sur 20 de moins de 25 ans<ul style="list-style-type: none">○ Impacts financiers et sociétaux▪ La mortalité, ou morbidité, infantile est due<ul style="list-style-type: none">○ À des maladies monogénétiques pour 5-10%○ À des maladies génétiques, chromosomiques, multi/polygénétiques à 40 %
	<ul style="list-style-type: none">▪ Prévalence inférieure à 1 / 2 000<ul style="list-style-type: none">○ Prévalence inférieure à 1/ 100 000 pour la majorité▪ Environ 8 000 maladies rares dont 85 à 90% sont d'origine génétique<ul style="list-style-type: none">○ Plus de 3000 gènes responsables de maladies connus▪ Environ 300 000 malades en France<ul style="list-style-type: none">○ 4 millions de personnes concernées en France○ 25 à 30 millions en Europe
	<ul style="list-style-type: none">▪ Il peut exister une hétérogénéité phénotypique pour une même maladie▪ Il peut exister une hétérogénéité génétique ou génique, pour une même maladie<ul style="list-style-type: none">○ des gènes touchés différents provoquent la même pathologie▪ Il peut exister une hétérogénéité allélique pour une même maladie<ul style="list-style-type: none">○ plusieurs mutations différentes dans un même gène provoquent la même pathologie
	<ul style="list-style-type: none">▪ Déficit de connaissance et d'information des professionnels de santé et des patients à l'origine d'une « errance diagnostique »▪ Pas de stratégie globale d'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares jusqu'en 2004 :<ul style="list-style-type: none">○ des trajectoires de patients qui relèvent de logiques individuelles.○ pas de filières spécialisées▪ Inégalités dans la prise en charge :<ul style="list-style-type: none">○ Remboursements○ Indemnisations○ Accès aux produits de santé▪ Une surveillance épidémiologique de ces pathologies insuffisante▪ Des travaux de recherche qui se développent au niveau national et européen▪ Une adaptation nécessaire entre les innovations thérapeutiques à venir, ATU ou AMM, et leur prise en charge, réforme T2A
	<ul style="list-style-type: none">▪ La prise en charge des maladies rares constitue l'un des cinq plans stratégiques nationaux de la loi de santé publique du 9 Août 2004▪ Objectif n°90 du rapport annexé : « assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. »▪ 2018 : 3^e Plan national « Maladies rares » après 2005-2008 puis 2011-2016 :<ul style="list-style-type: none">○ Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades : centres de référence et centres de compétences maladies rares○ Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins○ Répondre aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes et développer le soutien aux associations de malades○ Promouvoir la recherche et l'innovation, notamment pour les traitements○ Développer les partenariats nationaux et européens

PLANS NATIONAUX MALADIES RARES : EXEMPLES

	<ul style="list-style-type: none">▪ ORPHANET : portail européen sur les maladies rares▪ Téléphonie en santé : maladies rares Infos-services, financé par l'INPES depuis 2006▪ Cartes de soins et d'urgence : 13 cartes élaborées en 2005-2006, plus de 30 aujourd'hui
	<ul style="list-style-type: none">▪ Objectifs de la labellisation :<ul style="list-style-type: none">⊖ Identifier des structures d'excellence scientifique et médicale : 17 groupes de maladies rares identifiées○ Création de 23 filières de Soins Maladies Rares : clinique, biologie, recherche○ Réseaux européens pour les maladies rares ERN○ Constituer un réseau d'expertise national sur les maladies rares par des protocoles nationaux de diagnostic et de soins, PNDS, en avec la HAS et la CNAM-TS

ANALYSE DES MALADIES GENÉTIQUES

	<ul style="list-style-type: none">▪ Une maladie génétique survient lorsqu'une erreur grave se produit dans le matériel génétique :<ul style="list-style-type: none">○ Anomalie chromosomique : nombre, structure○ Anomalie survenant sur un gène
	<ul style="list-style-type: none">▪ Détection d'anomalies du nombre et de la structure des chromosomes :<ul style="list-style-type: none">○ Trisomies○ Monosomies○ Duplication○ Délétion○ Translocation○ Chromosome en anneau▪ La coloration des chromosomes avec plus de 400 bandes permet d'obtenir une résolution de 10 Mb
	<ul style="list-style-type: none">▪ Cytogénétique conventionnelle : caryotype▪ Cytogénétique moléculaire : FISH▪ Biologie moléculaire : CGH-array

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

	<ul style="list-style-type: none">▪ 0,6 % de la population : 1 nouveau-né sur 200▪ 25% des morts néonatales précoces▪ 10% des produits de fécondation<ul style="list-style-type: none">◦ Sélection naturelle : 70% d'avortement spontané avant la 6^e semaine
	<ul style="list-style-type: none">▪ Lors du brassage des gènes, lors de la méiose, lors des recombinaisons▪ <u>Anomalies de nombre :</u><ul style="list-style-type: none">◦ Malségrégation ou non-disjonction méiotique :<ul style="list-style-type: none">– Aneuploidies homogènes : trisomie, monosomie– Toutes les cellules portent l'anomalie◦ Non-disjonction post-zygotique, mitotique :<ul style="list-style-type: none">– Aneuploidies en mosaïque– Une partie des cellules portent l'anomalie◦ Accident de la fécondation :<ul style="list-style-type: none">– Polypliodie.– Exemple : triploïdie à 69 chromosomes▪ <u>Anomalies de structure :</u><ul style="list-style-type: none">◦ Cassures chromosomiques :<ul style="list-style-type: none">– Délétions– Translocations– Inversions

QUELQUES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES VISIBLES SUR LE CARYOTYPE

	<ul style="list-style-type: none">▪ 1/2000 naissances vivantes en France▪ Déficience intellectuelle variable, souvent légère▪ Dysmorphie faciale▪ Malformations cardiaques et digestives▪ Petite taille▪ Autre : épilepsie, leucémies, déficits sensoriels, pathologies auto-immunes et endocrinianes, vieillissement plus précoce et maladie d'Alzheimer▪ Espérance de vie médiane maintenant supérieure à 50 ans
	<ul style="list-style-type: none">▪ Evolution : encéphalopathie profonde, survie entre 2 et 10 mois▪ Survie prolongée si anomalie en mosaïque▪ Cytogénétique : 80% libre homogène, 10% mosaïque, 10% translocation
	<ul style="list-style-type: none">▪ 1/20 000 à 1/50 000▪ Cause : délétion d'une partie du bras court du chromosome 5. Région critique en 5p15▪ Microcéphalie▪ Visage rond▪ Hypertéléorisme▪ Hypotonie▪ Retard mental et psychomoteur sévère▪ Cri du chaton la première année

LES MICRODELETIONS ET MICRODUPLICATIONS

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etendue : quelques kilobases à quelques milliers de kilobases ▪ Touchent une partie seulement d'un gène ou touchent plusieurs gènes <ul style="list-style-type: none"> ○ Syndrome de gènes contigus dans certains cas
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détermination par FISH ou CGH array ▪ Indications de recherche : <ul style="list-style-type: none"> ○ En anténatal : découverte en échographe d'une cardiopathie conotroncale et antécédents familiaux. ○ En postnatal : <ul style="list-style-type: none"> – Phénotype évocateur : cardiopathie conotroncale, retard mental modéré, dysmorphie faciale, voie naso-œsophagienne car présence d'une fente palatine, hypocalcémie – Tester les parents car beaucoup de variabilité phénotypique ▪ Aujourd'hui diagnostic réalisé grâce au CGH array <ul style="list-style-type: none"> ○ Des fragments d'ADN sont disposés sur une lame ○ On compare l'hybridation de l'ADN du patient avec un contrôle ○ Les différences d'hybridation permettent d'identifier des délétions ou des duplications chromosomiques ○ Très informatif et facilite le diagnostic

GENETIQUE MOLECULAIRE

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La double hélice d'ADN a été caractérisée en 1953 ▪ Au cours de années 1970 à 1990, de nombreuses découvertes sont apparues <ul style="list-style-type: none"> ○ Techniques : manipulation de l'ADN, séquençage, PCR ○ Structures de l'ADN : polymorphismes, gènes responsables de maladies génétiques ▪ Jusqu'en 2003 où fut publié la séquence du génome humain
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les gènes sont des segments d'ADN permettant la synthèse d'un ARN ▪ Il en existe 23 000 dans le génome ▪ Le génome humain compte 3 milliards de paires de bases <ul style="list-style-type: none"> ○ 95 à 98 % du génome est non codant
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un gène est transcrit en ARN <ul style="list-style-type: none"> ○ Il existe un plus grand nombre d'ARN (100 000 à 200 000) que de gènes ▪ Un ARN est traduit en protéine <ul style="list-style-type: none"> ○ Il existe un plus grand nombre de protéines (100 000 à 500 000) que de gènes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La mutation au niveau du gène peut se traduire par une absence de fonction ou une fonction anormale de la protéine produite ▪ Celle-ci est responsable d'une maladie génétique

OBJECTIFS DE L'IDENTIFICATION DES GENES

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conseil génétique ▪ Prédition ▪ Prévention
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expression ▪ Fonction ▪ Modèles animaux
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cibles ▪ Molécules ▪ Thérapies géniques ou cellulaires ▪ Stratégies diverses

MUTATIONS GENIQUES

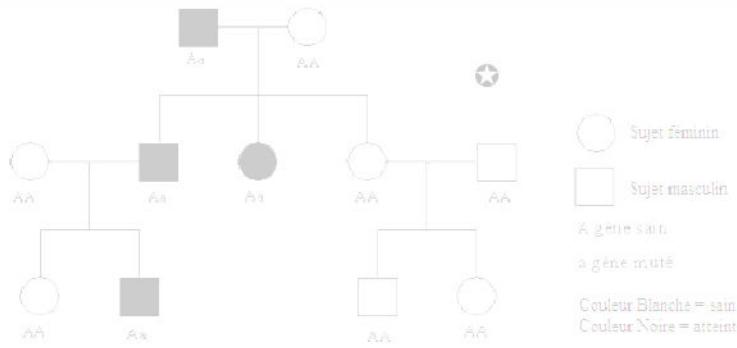
	<ul style="list-style-type: none">▪ Les mutations responsables de maladies génétiques peuvent avoir lieu sur différentes parties du gène<ul style="list-style-type: none">○ Les exons○ Les introns○ Les jonctions introns / exons○ Les éléments régulateurs : formation de zones de régulation contenant plusieurs gènes = LCR
	Petites délétions, duplications, insertions, inversions intragéniques
	<ul style="list-style-type: none">▪ D'une taille variable allant de quelques dizaines de bases à quelques dizaines de kb▪ entraînent en général une perte de fonction
	Mutations ponctuelles
	<ul style="list-style-type: none">▪ Mutations non sens▪ Mutations faux sens▪ Création / abolition d'un site d'épissage▪ décalage du cadre de lecture par insertion / délétion d'1 ou plusieurs nucléotides
	Mutations instables avec amplification
	<ul style="list-style-type: none">▪ Répétition de séquences de trinucléotides en majorité▪ L'augmentation du nombre de répétition au-delà d'un seuil peut déclencher une pathologie

L'HEREDITÉ MENDELIENNE

	<ul style="list-style-type: none">▪ Versions alternatives d'un même gène différant par leur séquence nucléotidique▪ La plupart des gènes ont un seul allèle▪ Certains loci sont polymorphes : allèles différents▪ Certains gènes possèdent des allèles rares pathologiques : allèles mutants
	<ul style="list-style-type: none">▪ Constitution génétique d'une personne à un ou plusieurs locus donnés
	<ul style="list-style-type: none">▪ Expression visible du génotype sous la forme<ul style="list-style-type: none">○ d'une caractéristique morphologique○ biochimique○ moléculaire▪ Quantifiable et qualifiable
	<ul style="list-style-type: none">▪ Maladie héréditaire due à une lésion dans un seul gène, sur un seul ou les deux chromosomes d'une même paire
	<ul style="list-style-type: none">▪ Individu avec 2 allèles identiques
	<ul style="list-style-type: none">▪ Individu avec 2 allèles différents
	<ul style="list-style-type: none">▪ Individu avec 2 allèles mutants différents

L'HEREDITÉ MENDELIENNE
HEREDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

- Gènes touchés situés sur les autosomes
 - Expression chez les femmes et les hommes avec la même fréquence
- L'atteinte d'une seule copie du gène est suffisante pour observer les signes de la maladie
- La maladie s'exprime chez les hétérozygotes
- L'état homozygote est souvent létal, parfois il est identique à l'état hétérozygote
- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes :
 - Transmission père-fils possible
- Tout sujet porteur d'un allèle morbide autosomique dominant a un risque de 50% de le transmettre à ses enfants, quel que soit le sexe
- Transmission verticale : des sujets atteints peuvent être observés sur plusieurs générations successives d'une famille



- L'intensité de l'expression phénotypique peut varier pour une même mutation
 - Cette variation peut être intra ou interfamiliale
 - Importance de rechercher chez les parents des signes cliniques "*a minima*".

- La pénétrance représente le pourcentage de sujets porteurs d'un gène dominant et exprimant la maladie sur le total des sujets porteurs de la mutation
- La pénétrance peut être incomplète : un individu peut être porteur de l'anomalie génétique sans en manifester de signes cliniques visibles
- Cela peut expliquer la présent d'un saut de génération

- Explication : premiers cas est généralement une mutation *de novo*
- Typiquement chez des pères d'âge avancé : le nombre important de réplications des spermatozoïdes finit par favoriser la survenue de mutations ponctuelles.
- Exemple : 80% des achondroplasies sont dues à des mutations *de novo*

- Mosaïcisme germinal : existence d'un pool d'ovules ou de spermatozoïdes mutés chez l'un des parents
- Le risque de récurrence dans la fratrie d'un enfant atteint n'est donc pas nul, contrairement à ce que l'on aurait pu penser en présence d'une néomutation
- Exemples : craniosténoses, achondroplasies, ostéogenèse imparfaite

L'HEREDITÉ MENDELIENNE
HEREDITÉ AUTOSOMIQUE RECESSIVES

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gènes situés sur les autosomes : ○ Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale ▪ L'atteinte des deux copies du gène est nécessaire pour observer les signes de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> ○ La maladie s'exprime chez les homozygotes : 2 allèles mutants identiques ○ La maladie s'exprime chez les hétérozygotes composites : 2 allèles mutants différents ○ Les hétérozygotes sont des porteurs sains, en général les parents d'un sujet atteint ▪ <u>Transmission horizontale</u> : apparaît typiquement chez plus d'un membre d'une même génération
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 25% pour chaque enfant à naître d'un couple dont chacun des parents est porteur d'un gène muté pour la maladie en question ▪ Fonction de la fréquence de porteurs hétérozygotes pour le gène muté dans la population générale pour la descendance d'un sujet atteint
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le premier cas d'une maladie autosomique récessive survient le plus souvent à la réunion, chez le sujet atteint, de gènes mutés portés par chacun des parents ▪ Importance du dépistage familial pour le conseil génétique <ul style="list-style-type: none"> ○ Dépistage des hétérozygotes ○ Etude du conjoint ○ Dépistage familial en cascade de l'hétérozygotie
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque de récurrence fonction du degré de parenté <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque de récurrence évalué en fonction du coefficient de consanguinité existant ▪ Augmentation du risque d'apparition de mutation récessive à l'état homozygote ▪ La consanguinité n'est pas la cause la plus fréquente d'une maladie autosomique récessive, surtout lorsque la fréquence du gène muté est élevée
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Petits groupes dans lesquels la fréquence de certains gènes récessifs est sensiblement différente de la population ▪ Isolement souvent en raison de barrières géographiques, religieuses ou linguistiques ▪ Exemple : maladie de Tay-Sachs et juifs ashkénazes : 1/3600 contre 1/360 000 dans le monde
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ancêtre commun porteur de la mutation transmise ▪ Exemple : mutation basque du gène CFTR

L'HEREDITÉ MENDELIENNE

HEREDITÉ « RECESSIVE » LIÉE À L'X

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les gènes responsables sont situés sur le chromosome X ▪ L'expression se fait essentiellement chez les individus masculins car ils sont hémizygotes : ils sont porteurs d'un seul chromosome X ▪ Les individus féminins hétérozygotes sont des "conductrices" <ul style="list-style-type: none"> ○ Elles sont souvent cliniquement saines mais peuvent transmettre la maladie ○ Dans certains cas, les femmes peuvent exprimer la maladie ▪ Il n'y a <u>jamais de transmission père-fils</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Les sujets atteints se retrouvent uniquement dans les lignées maternelles ▪ Seuls les garçons peuvent présenter la forme complète de la maladie sauf exceptions
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femme conductrice : <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% des garçons sont atteints ○ 50% des filles sont conductrices ▪ Homme atteint : <ul style="list-style-type: none"> ○ 100% des filles sont conductrices ○ Aucun des garçons atteints : fin de transmission
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inactivation de la plus grande partie des gènes situés dans un des X des cellules féminines sous forme de corpuscule de Barr : permet un équilibre du dosage des gènes du chromosome X par rapport aux individus masculins ▪ Inactivation précoce dès les premières phases du développement embryonnaire ▪ Inactivation par méthylation, aidée d'un centre d'inactivation en Xq13 ▪ Au hasard sur l'un ou l'autre des chromosomes ▪ Elle est définitive et clonale lorsqu'elle est acquise dans une cellule donnée
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répartition inégale du pourcentage d'X actif d'origine paternelle ou maternelle qui peut être liée à la présence d'une mutation hétérozygote sur l'X ▪ Favorable ou défavorable
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ On ne parle plus actuellement d'hérédité récessive liée à l'X mais d'hérédité liée à l'X ▪ Car même les sujets hétérozygotes féminins peuvent présenter des signes de la maladie

L'HEREDITÉ MENDELIENNE
HEREDITÉ « DOMINANTE » LIÉE A L'X

	<ul style="list-style-type: none">■ La proportion de femmes atteintes est 2 fois plus importante que la proportion d'hommes atteints.■ La sévérité est fonction du biais d'inactivation<ul style="list-style-type: none">○ En général, la forme est plus sévère et parfois létale chez les garçons■ Il n'y a jamais de transmission père-fils■ 100 % des filles d'un homme atteint sont atteintes■ 50 % des fils d'une femme atteinte sont atteints

L'HEREDITÉ MENDELIENNE
EMPREINTE GENOMIQUE PARENTALE – DISOMIE UNIPARENTALE

	<ul style="list-style-type: none">■ Se traduit par une expression différente selon son origine maternelle ou paternelle■ Certaines maladies génétiques qui déclenchent ce phénomène
	<p style="font-size: 2em; color: red; opacity: 0.5; position: absolute; left: -10px; top: 0;">Hors programme</p> <ul style="list-style-type: none">■ Situation dans laquelle les 2 chromosomes ou 2 parties de chromosomes d'une même paire chromosomique sont hérités du même parent<ul style="list-style-type: none">○ Hédisomie : les 2 chromosomes sont différents, les 2 chromosomes sont transmis○ Isodisomie : les 2 chromosomes sont identiques par duplication d'un chromosome

Tableaux à insérer après la page 10 : DISTRIBUTION PAPIER

EVOLUTION DES CAPACITES DE SEQUENCAGE	
Du moyen au Très Haut Débit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méthode de Sanger : capacité faible, relativement coûteuse. <ul style="list-style-type: none"> ○ Séquençage d'1 gène maximum (70 kb) ▪ Nouvelles techniques de séquençage : <ul style="list-style-type: none"> ○ Moyen débit : plusieurs 10^{aînes} de gènes, rapidité améliorée ○ Haut débit : panel de quelques 100^{aînes} de gènes ○ Très haut débit : séquençage d'exome (ensemble des exons d'un individu) ou de génome entier <ul style="list-style-type: none"> – Utilisé pour le diagnostic prénatal de trisomie 21 à partir d'échantillons prélevés chez la mère
Entrée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> – Niveau 3

DIAGNOSTIC PRENATAL (DPN)	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent(s) familial(aux) de maladie génétique pour laquelle il existe un marqueur diagnostique <ul style="list-style-type: none"> ○ Parent porteur d'une anomalie chromosomique ○ Histoire familiale d'anomalie chromosomique ○ Anomalie liée au chromosome X ○ Maladie métabolique ○ Maladie monogénique
Diagnostic prénatal de la trisomie 21	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse de l'ADN libre fœtal circulant dans le sang périphérique maternel <ul style="list-style-type: none"> ○ ≈10 % de l'ADN libre total ▪ Technique de séquençage haut débit pour le dosage chromosomique ▪ Evite l'amniosynthèse (invasif, dangereux pour le fœtus)
Diagnostic pré-implantatoire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ But : faire le diagnostic, sur 1 à 2 cellules, d'une maladie génétique afin de ne transférer dans l'utérus maternel que les embryons reconnus indemnes ▪ Avantage : évite une nouvelle IMG (Interruption Médicale de Grossesse) ▪ Inconvénient : aléas de FIV ▪ Indications : <ul style="list-style-type: none"> ○ Antécédents du couple de multiples IMG sans enfant sain ○ DPN de sexe seul possible pour le couple ○ Génopathie AD à expression intrafamiliale très variable ou à révélation tardive ○ Nécessité de recours à la FIV pour le couple et indication de DPN

GRANDS ENJEUX POUR DEMAIN	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladies multifactorielles ▪ Pharmacogénétique et pharmacogénomique : différence de réponse aux médicaments selon les individus ▪ Génomique fonctionnelle : intégration des –omiques (génomique, transcriptomique, protéomique...) ▪ Thérapeutique : encore peu de maladies traitées, mais grands espoirs pour les thérapies géniques 	