

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 monogéniques pour 5-10% ○ À des maladies génétiques, chromosomiques, multi/polygéniques 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 connues ▪ 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 GENETIQUES

	<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, CGH ▪ Biologie moléculaire : CGH-array

Resolution

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"> – Aneuploïdies homogènes : trisomie, monosomie – Toutes les cellules portent l'anomalie ○ Non-disjonction post-zygotique, mitotique : <ul style="list-style-type: none"> – Aneuploïdies en mosaïque – Une partie des cellules portent l'anomalie ○ Accident de la fécondation : <ul style="list-style-type: none"> – Polyploïdie. – 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 endocriniennes, 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 ▪ Hypertélorisme ▪ Hypotonie ▪ Retard mental et psychomoteur sévère ▪ Cri du chaton la première année

LES MICRODELETIONS ET MICRODUPLICATIONS

- Etendue : quelques kilobases à quelques milliers de kilobases
 - Touchent une partie seulement d'un gène ou touchent plusieurs gènes
 - Syndrome de gènes contigus dans certains cas
-
- Détermination par FISH ou CGH array
 - Indications de recherche :
 - En anténatal : découverte en échographe d'une **cardiopathie conotruncale** et antécédents familiaux.
 - En postnatal :
 - Phénotype évocateur : cardiopathie conotruncale, retard mental modéré, dysmorphie faciale, voie nasonnée car présence d'une **fente palatine**, hypocalcémie
 - Tester les parents car beaucoup de variabilité phénotypique
 - Aujourd'hui diagnostic réalisé grâce au **CGH array**
 - 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

- La double hélice d'ADN a été caractérisée en 1953
 - Au cours de années 1970 à 1990, de nombreuses découvertes sont apparues
 - 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
-
- 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
 - **95 à 98 %** du génome est **non codant**
-
- Un gène est transcrit en **ARN**
 - Il existe un plus grand nombre d'ARN (100 000 à 200 000) que de gènes
 - Un ARN est traduit en **protéine**
 - Il existe un plus grand nombre de protéines (100 000 à 500 000) que de gènes
-
- 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

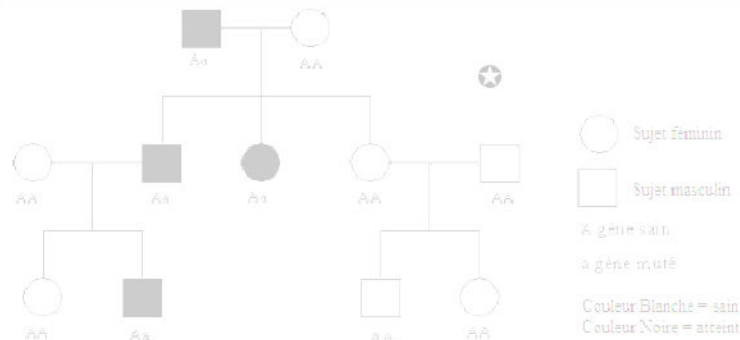
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conseil génétique ▪ Prédiction ▪ Prévention
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expression ▪ Fonction ▪ Modèles animaux
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cibles ▪ Molécules ▪ Thérapies géniques ou cellulaires ▪ Stratégies diverses

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 trinuécléotides en majorité L'augmentation du nombre de répétition au-delà d'un seuil peut déclencher une pathologie

L'HEREDITE 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'HEREDITE MENDELIENNE
HEREDITE 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".

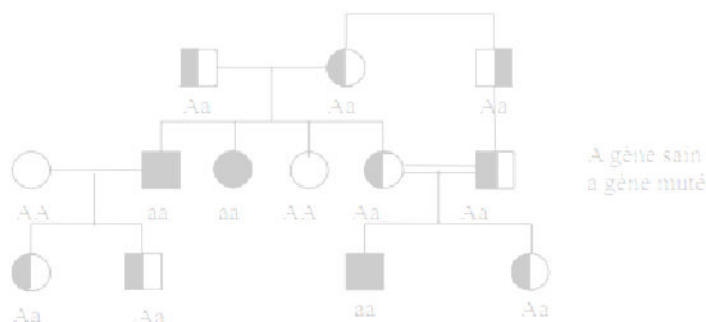
- La pénétrance représente le pourcentage de sujets porteurs d'un gène dominant et exprimant la maladie sur le total des sujets porteurs de la mutation
- La pénétrance peut être incomplète ☆☆☆ : un individu peut être porteur de l'anomalie génétique sans en manifester de signes cliniques visibles
- Cela peut expliquer la présence 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 répliquions des spermatozoïdes finit par favoriser la survenue de mutations ponctuelles.
- Exemple : 80% des achondroplasies sont dues à des mutations *de novo*

- Mosaïcisme germlinal : 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, ostéogénèse imparfaite

L'HEREDITE MENDELIENNE
HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVES

- 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 :
 - La maladie s'exprime chez les homozygotes : 2 allèles mutants identiques
 - La maladie s'exprime chez les hétérozygotes composés : 2 allèles mutants différents
 - Les hétérozygotes sont des porteurs sains, en général les parents d'un sujet atteint
- Transmission horizontale : apparaît typiquement chez plus d'un membre d'une même génération



- 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

- 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**
 - Dépistage des hétérozygotes
 - Etude du conjoint
 - Dépistage familial en cascade de l'hétérozygotie

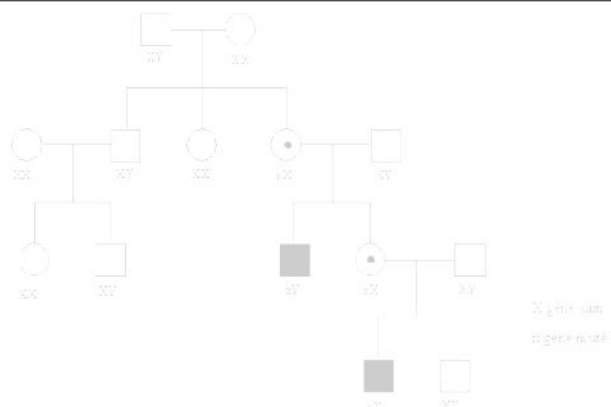
- **Risque de récurrence fonction du degré de parenté**
 - Risque de récurrence évalué en fonction du coefficient de consanguinité existant
- Augmentation du risque d'apparition de mutation récessive à l'état homozygote
- **La consanguinité n'est pas la cause la plus fréquente d'une maladie autosomique récessive**, surtout lorsque la fréquence du gène muté est élevée

- **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

- **Un ancêtre commun porteur de la mutation transmise**
- Exemple : mutation basque du gène CFTR

L'HEREDITE MENDELIENNE
HEREDITE « RECESSIVE » LIEE A L'X

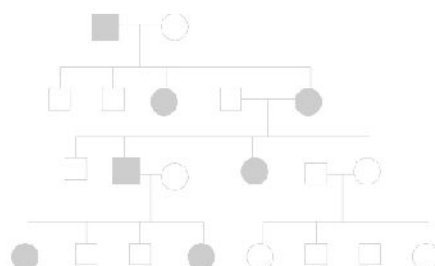
- Les gènes responsables sont situés sur le chromosome X
- L'expression se fait essentiellement chez les individus masculins car ils sont hémizygotes : ils sont porteurs d'un seul chromosome X
- Les individus féminins hétérozygotes sont des "conductrices"
 - Elles sont souvent cliniquement saines mais peuvent transmettre la maladie
 - Dans certains cas, les femmes peuvent exprimer la maladie
- Il n'y a jamais de transmission père-fils
 - Les sujets atteints se retrouvent uniquement dans les lignées maternelles
- Seuls les garçons peuvent présenter la forme complète de la maladie sauf exceptions



- **Femme conductrice :**
 - 50% des garçons sont atteints
 - 50% des filles sont conductrices
- **Homme atteint :**
 - 100% des filles sont conductrices
 - Aucun des garçons atteints : fin de transmission
- **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
- 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
- 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'HEREDITE MENDELIENNE
HEREDITE « DOMINANTE » LIEE A L'X

- La proportion de femmes atteintes est 2 fois plus importante que la proportion d'hommes atteints.
- La sévérité est fonction du biais d'inactivation
 - 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'HEREDITE MENDELIENNE
EMPREINTE GENOMIQUE PARENTALE – DISOMIE UNIPARENTALE

- Se traduit par une expression différente d'un gène selon son origine maternelle ou paternelle
- Certaines maladies génétiques sont liées à ce phénomène

- Situation dans laquelle les 2 chromosomes ou 2 parties de chromosomes d'une même paire chromosomique sont hérités du même parent
 - Hétérodisomie : les 2 chromosomes sont différents, les 2 chromosomes sont transmis
 - Isodisomie : les 2 chromosomes sont identiques par duplication d'un chromosome

Hors programme

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^{aines} de gènes, rapidité améliorée ○ Haut débit : panel de quelques 100^{aines} 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