

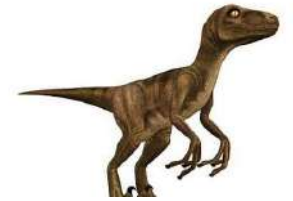
A Tyrannosaurus Rex is shown in a jungle environment, with its mouth open, revealing sharp teeth. A colorful DNA double helix graphic is overlaid on its chest. The background is a misty, green jungle.

GÉNÉTIQUE

Cours 1 : Intro à la génétique médicale

SOMMAIRE

- ❖ *Vélociraptors : Dates et Définitions*
- ❖ *Tyrannosaures : Maladies génétiques et mutations*
- ❖ *Brachiosaures : Les règles de transmission*
- ❖ *Tricératops : Facteurs modulant ces règles de transmission*



GÉNÉTIQUE MÉDICALE = VÉRITABLE SPÉCIALITÉ MÉDICALE

-> *activité clinique*

-> *activité biologique*

ELLE EST IMPLIQUÉE DANS TROIS GRANDS CHAPITRES DE LA MÉDECINE AUJOURD'HUI :

1 - L'identification des mécanismes physiopathologique de
maladies rares et fréquentes

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

2 - LE DIAGNOSTIC

1

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

2

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

3

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

3 - TRAITEMENT DES MALADIES RARES OU FRÉQUENTES



COMPLÉTEZ LA PHRASE SUIVANTE :

Une maladie rare = touche moins d'une personne sur ...
en population générale

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

TROUVEZ LES DÉFINITIONS DE :



Gènes :



Allèles :

Gènes : région d'ADN codant pour un ARN fonctionnel

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

On a 25 mille gènes dont un grand nombre de régions non codante

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

Les gènes se transmettent des parents à leur descendance

Allèles : versions alternatives d'un même gène.



- Autosomes : ...
- Gonosomes : ...



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

- Gonosomes : les chromosomes sexuels

XX = FEMME

XY = HOMME



- Hétérozygote :
- Homozygote :
- Hémizygote :
- Hétérozygote composite :



- **Hétérozygote** : individu portant 2 versions (allèles) différentes d'un même gène
- **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
- **Hétérozygote composite** : individu portant 2 allèles mutés différents pour un même gène.

LES MALADIES GÉNÉTIQUES

Maladies génétiques somatiques

Maladies génétiques constitutionnelles

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

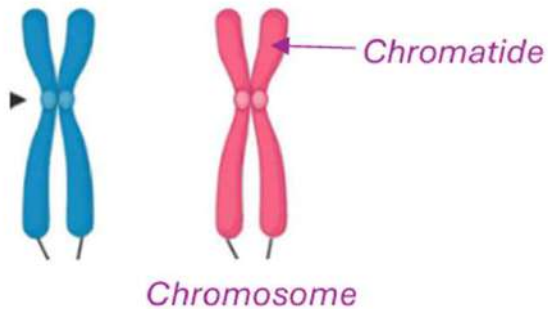
Les cancers ne sont pas des maladies familiales (sauf pour un tout petit nombre).

En effet, il y a des formes familiales de cancer mais ce sont vraiment des exceptions.

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

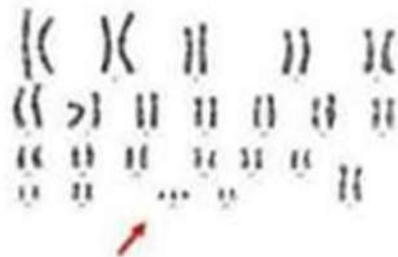
Parmi elles, on peut différencier les maladies chromosomiques des maladies géniques

Une paire de chromosomes



- Maladies génétiques somatiques (cancers...)
- Maladies génétiques constitutionnelles

Maladies chromosomiques
ex: trisomie 21...



Cytogénétique

Maladies géniques*
ex: mucoviscidose, achondroplasie...



Génétique moléculaire

* Maladies rares (<1/2000)

LES RÈGLES DE TRANSMISSION

➔ Mode de transmission des caractères héréditaires

La transmission d'un caractère peut dépendre :

- D'un seul gène : caractère mono-factoriel dont la transmission suit les lois de l'hérédité monogénique. *Ex : maladie géniques rares gouvernées par deux allèles d'un même gène. Ce gène est si important qu'il suffit qu'il soit muté pour déclencher la maladie.*
- De plusieurs gènes (majorité des cas) : caractère multifactoriel dont la transmission suit les lois de l'hérédité poly-génique et dépend fortement de facteurs environnementaux. *Ex : maladies très fréquentes comme le diabète, hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde... qui dépendent de combinaisons génétiques mais aussi de facteurs environnementaux.*

LES LOIS DE MENDEL

Les lois de Mendel gouvernent la transmission de ces caractères monogéniques héréditaires +++

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

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

Ex : dans un couple de gène, l'allèle paternelle et l'allèle maternelle vont être exprimés de façon équivalente.

DOMINANCE ET RÉCESSIVITÉ DES ALLÈLES

- > la transmissions des caractères suit un système bi-allélique++

Soit A= allèle dominant et a = allèle récessif :

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

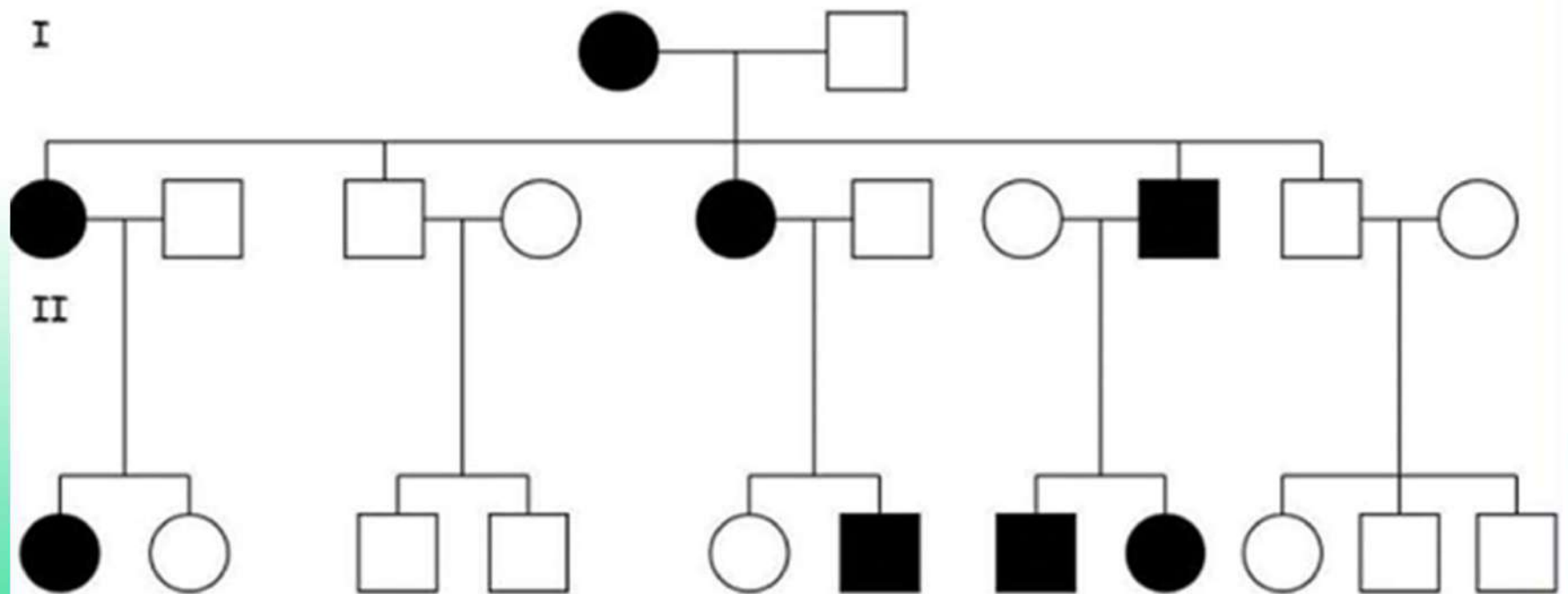
a est récessif, s'il ne s'exprime qu'à l'état homozygote (aa)

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

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

	A	A
a	aA	aA
A	AA	AA

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE :



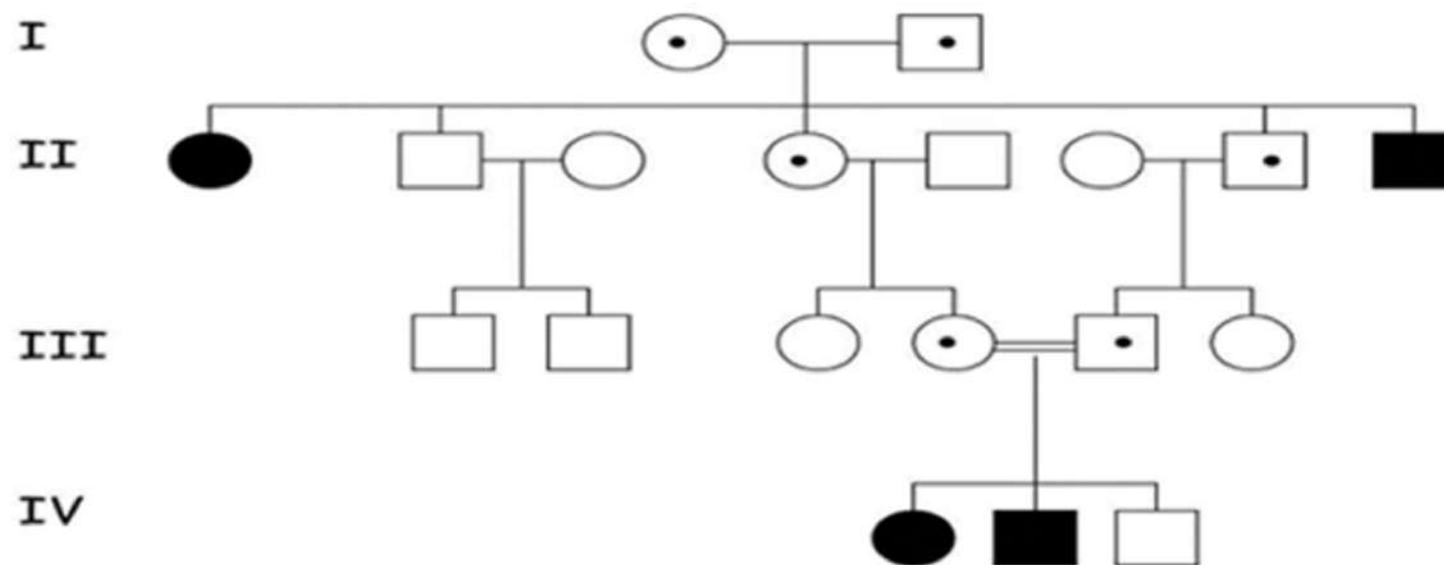
TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE :

Cet arbre fait penser à une maladie autosomique dominante car :

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

$\frac{\text{♀}}{\text{♂}}$	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

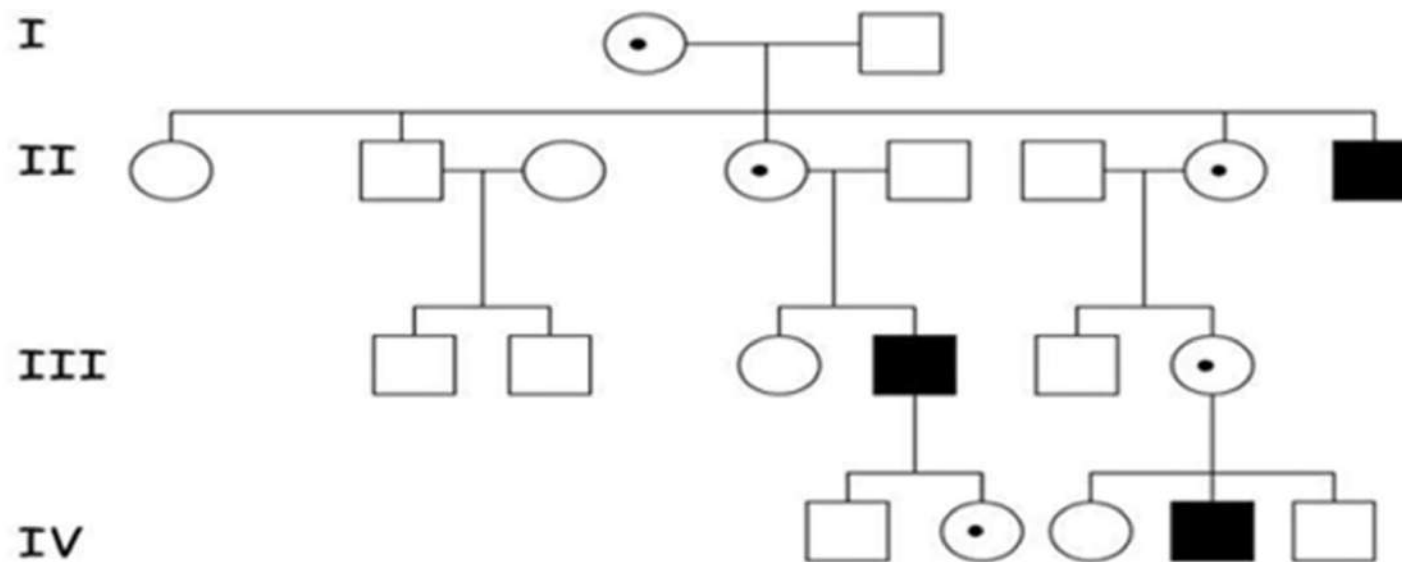
TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE :



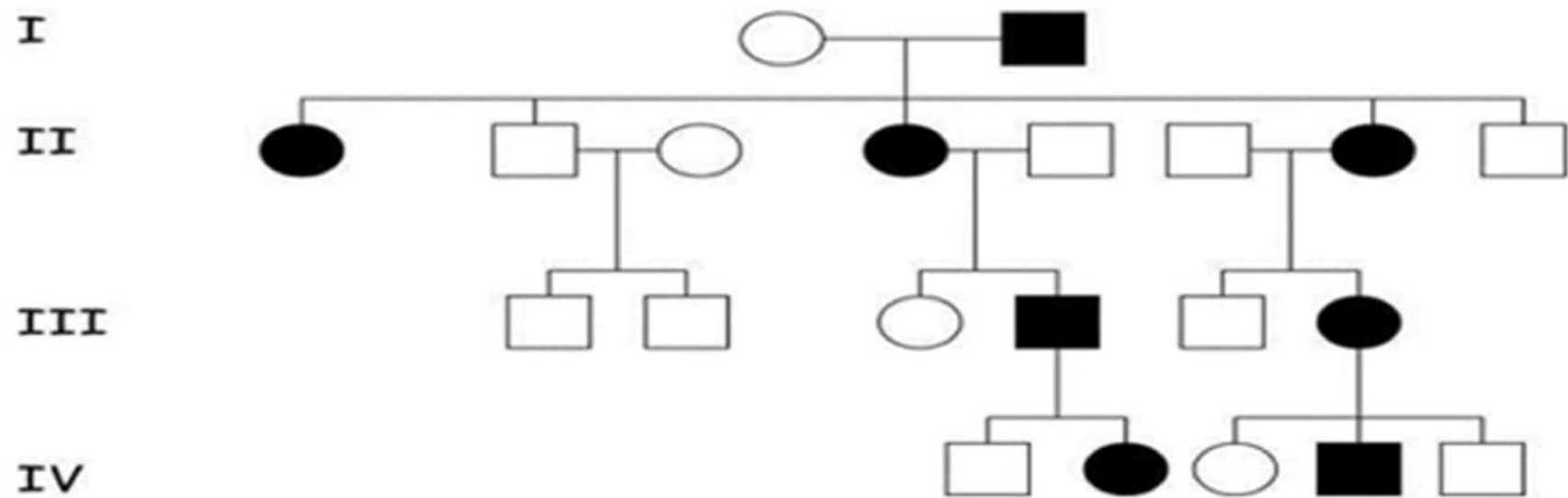
TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE À L'X :

$\frac{\text{♀}}{\text{♂}}$	X^*	Y
X	XX^*	XY
X	XX^*	XY

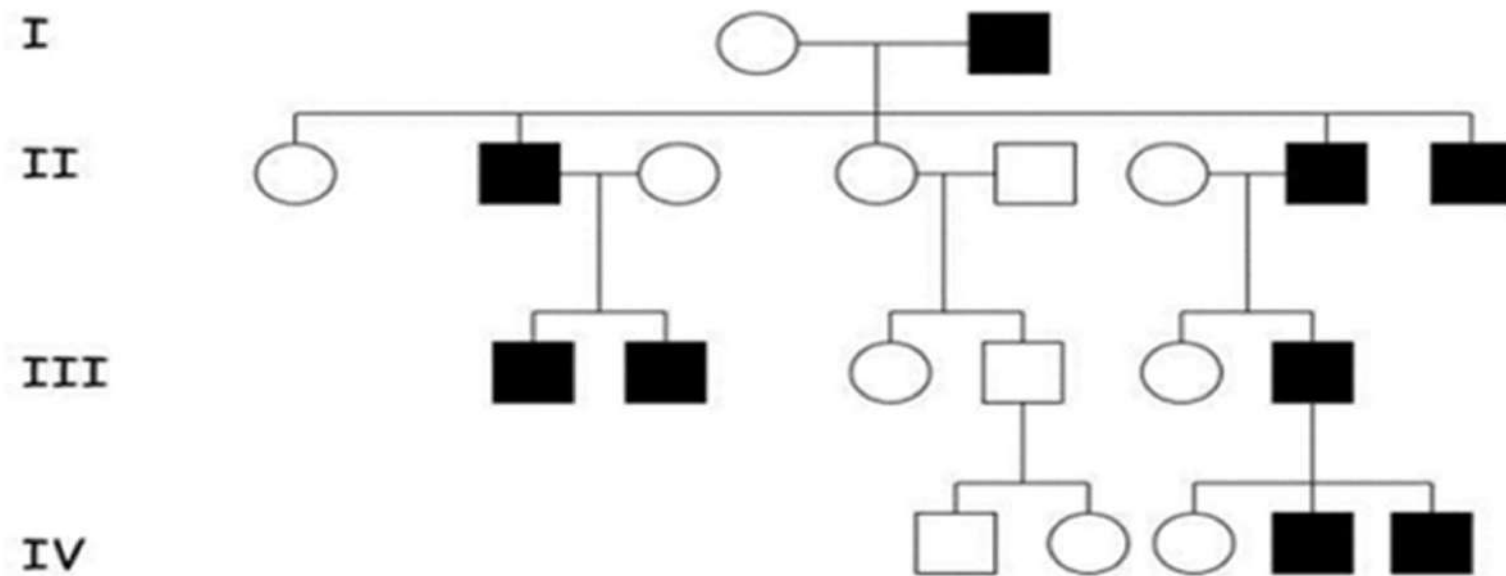
$\frac{\text{♀}}{\text{♂}}$	X	Y
X^*	X^*X	X^*Y
X	XX	XY



TRANSMISSION DOMINANTE LIÉE À L'X :

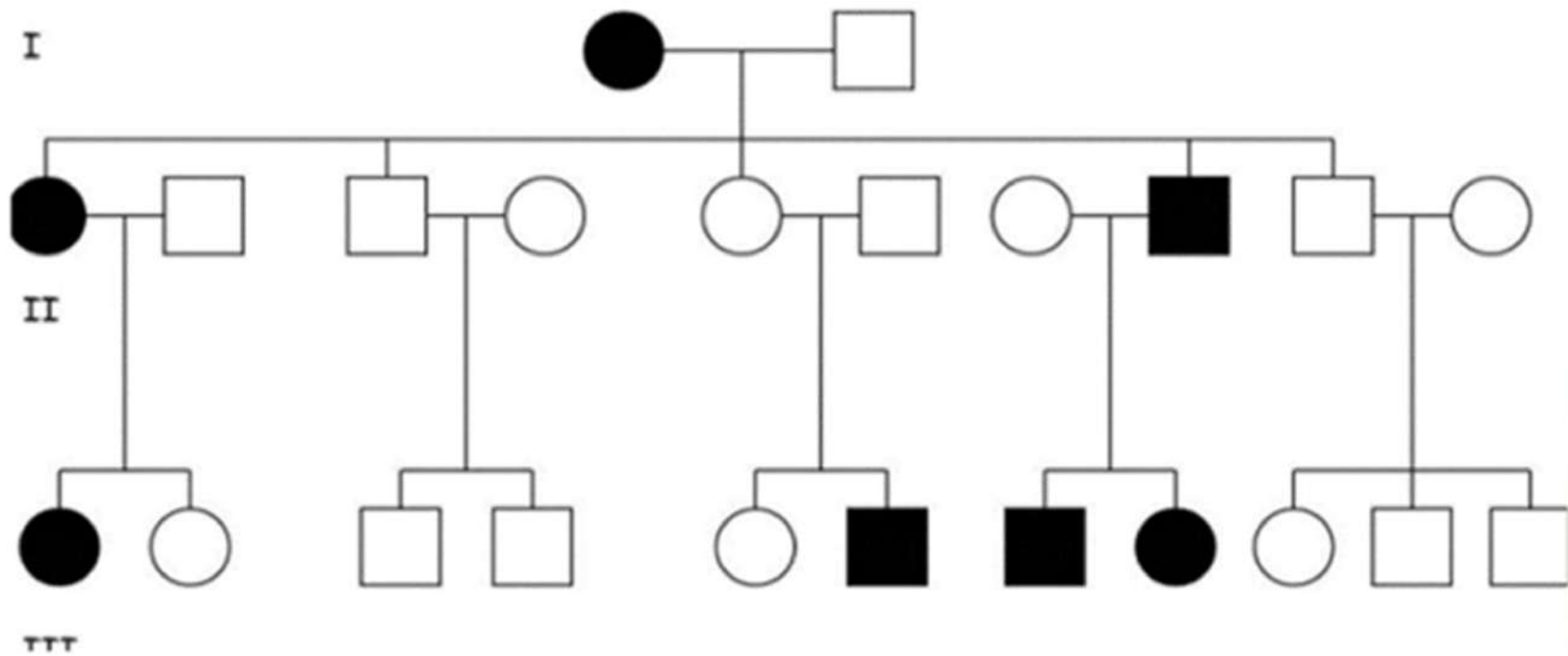


TRANSMISSION LIÉE AU CHROMOSOME Y :



FACTEURS MODULANT CES RÈGLES DE TRANSMISSION :

PÉNÉTRANCE INCOMPLÈTE :

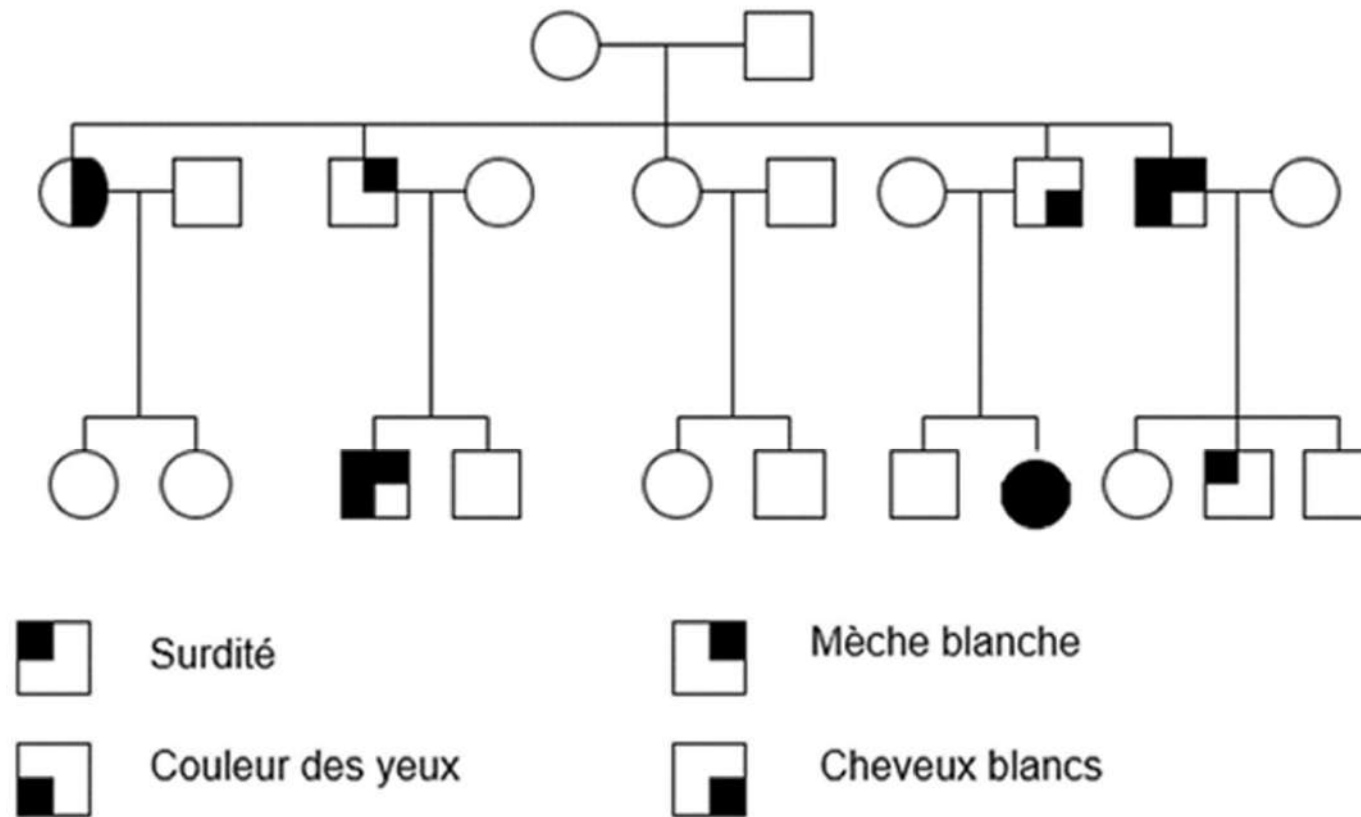


La pénétrance = pourcentage d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie.

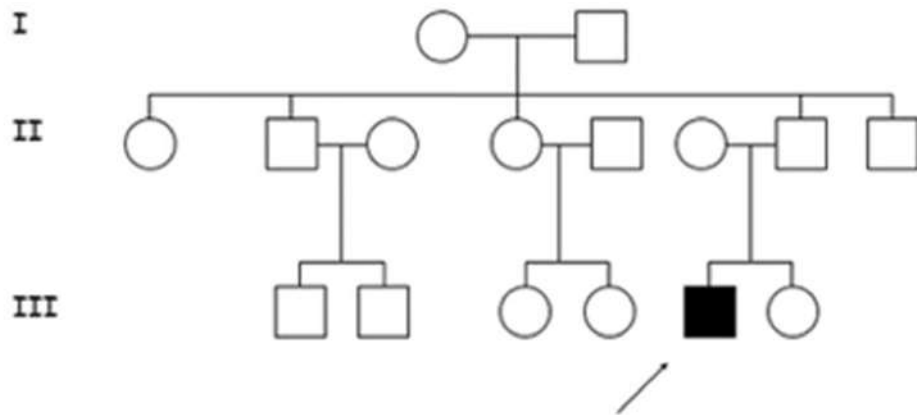
La pénétrance peut être complète mais « âge dépendant ». Dans ces maladies, on peut en avoir qui apparaissent tardivement comme les maladies neurodégénératives.

DONC ces notions de pénétrance rendent extrêmement complexe le conseil génétique et cela explique qu'il faut notamment aujourd'hui **des analyses moléculaires pour avoir un conseil génétique correct.**

VARIABILITÉ D'EXPRESSION PROBLÉMATIQUE :



NÉOMUTATIONS :



L'achondroplasie est la plus fréquente des chondrodysplasies (1/15 000) = maladie rare

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

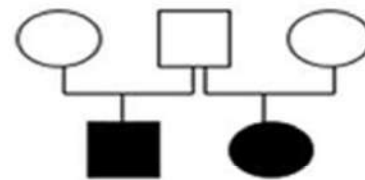
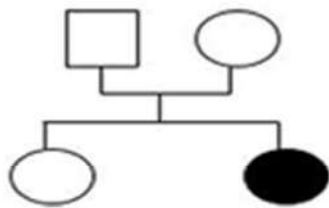
Ce sont des **individus qui ont une intelligence strictement normale** ; il n'y a absolument aucune déficience intellectuelle

90% des enfants naissent de parents de taille normale, donc de parents non atteints.

MOSAÏCISME GERMINAL :

- Mosaïcisme : Co-existence de populations cellulaires génétiquement distinctes, liée à la survenue de mutations post-zygotiques.
- Mosaïcisme germinal : Double population de cellules germinales, l'une porteuse d'une mutation et l'autre non (sauvage)

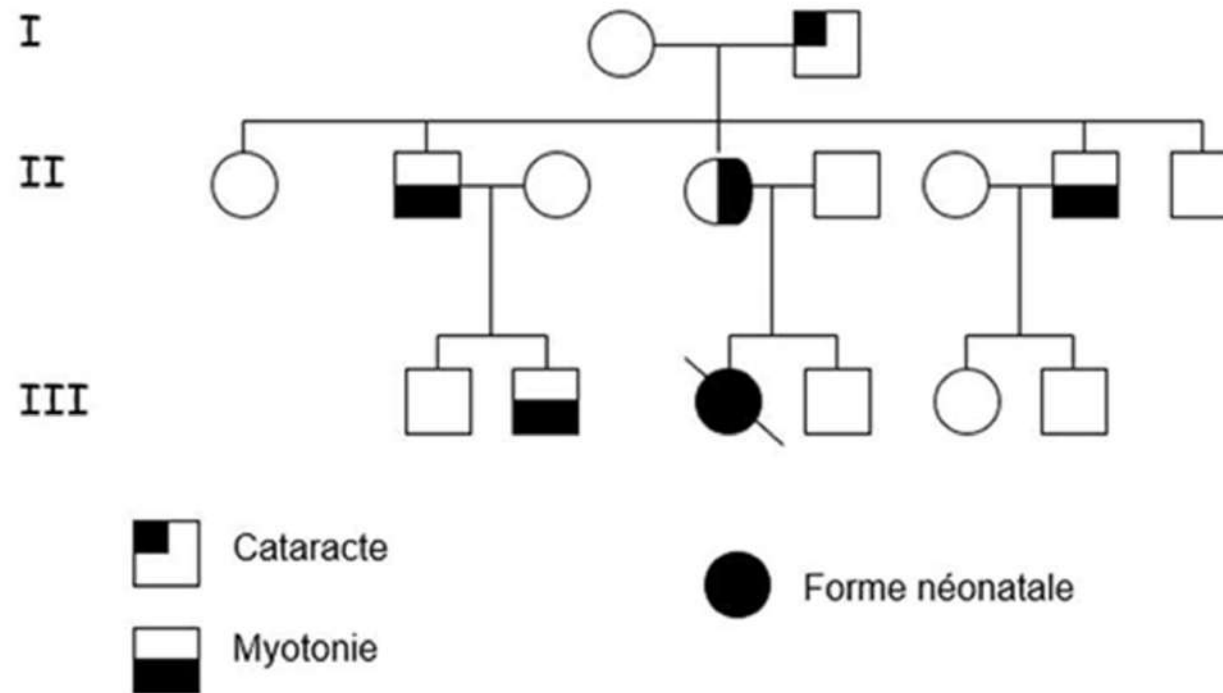
Achondroplasie



	<i>Leucocytes</i>			<i>Sperme</i>
	Fils	Fille	Père	Père
Mutation <i>FGFR3</i> hétérozygote	+	+	-	+

PHÉNOMÈNE D'ANTICIPATION :

Dystrophie myotonique de Steinert



CONCLUSION : ENFIN X)

- Savoir dessiner un arbre généalogique (systématique +++) et suspecter une maladie génétique pour adresser le patient vers un généticien
- Importance de déterminer le mode de transmission qui détermine le risque de récurrence.
- Une maladie génétique peut se présenter comme un cas sporadique ++ (=un cas isolé).
- Une pathologie ne doit pas être obligatoirement familiale pour être génétique

QCM 1 : A propos des lois de Mendel, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s):

- A) Ces règles s'appliquent au génome mitochondrial
- B) Elles concernent la transmission des caractères polygéniques
- C) Les gènes s'expriment de manière équivalente
- D) Dans un couple de gène, l'allèle paternelle est l'allèle maternelle vont être exprimé de façon équivalente.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 1 : A propos des lois de Mendel, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s):

A) Ces règles s'appliquent au génome ~~mitochondrial~~
NUCLEAIRE

B) Elles concernent la transmission des caractères ~~polygéniques~~
MONOGENIQUES

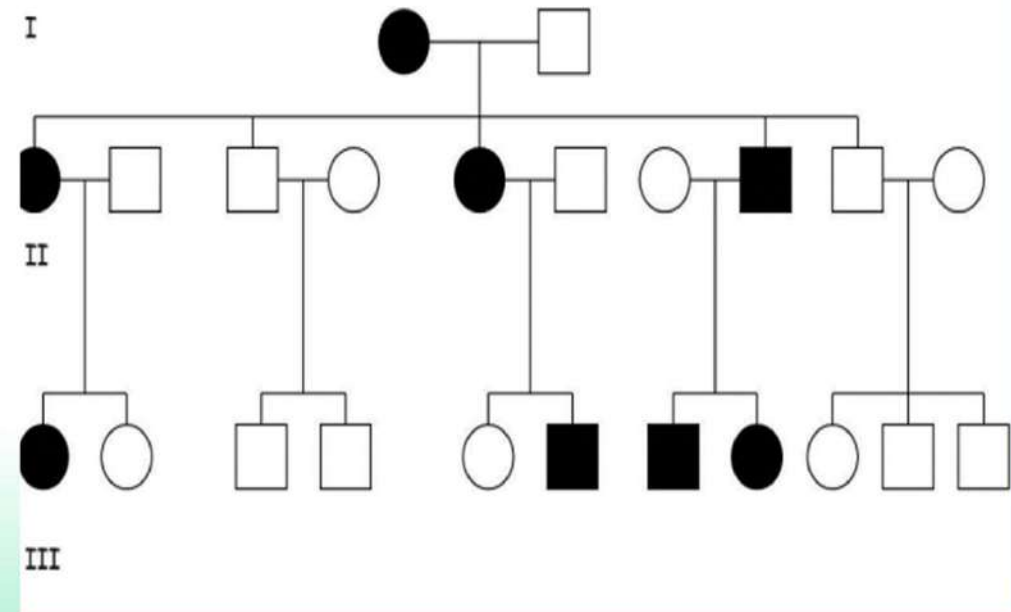
C) Les gènes s'expriment de manière équivalente

D) Dans un couple de gène, l'allèle paternelle est l'allèle maternelle vont être exprimé de façon équivalente.

E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 1 : A propos de l'arbre ci-dessous, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s)

- A) Pour un couple ayant un enfant atteint le risque de récurrence pour la grossesse suivante est de $\frac{1}{4}$
- B) La transmission se fait par les deux sexes et les deux sexes sont atteints
- C) La transmission est récessive liée à l'X
- D) Cet arbre est vertical
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 2 : A propos de l'arbre ci-dessous, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s)

A) Pour un couple ayant un enfant atteint le risque de récurrence pour la grossesse suivante est de $\frac{1}{4}$ **NOOOOOOOOONNN le risque est de $\frac{1}{2}$!!**

B) **La transmission se fait par les deux sexes et les deux sexes sont atteints**

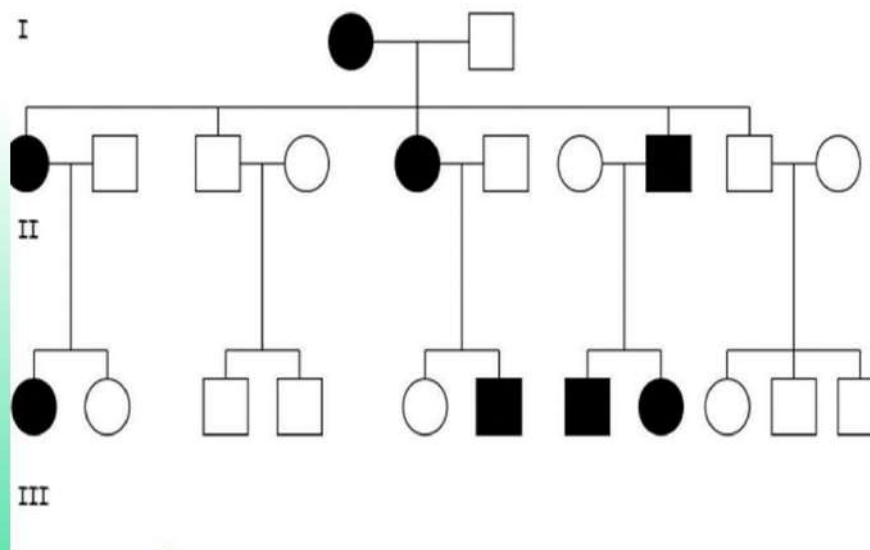
C) ~~La transmission est récessive liée à l'X~~

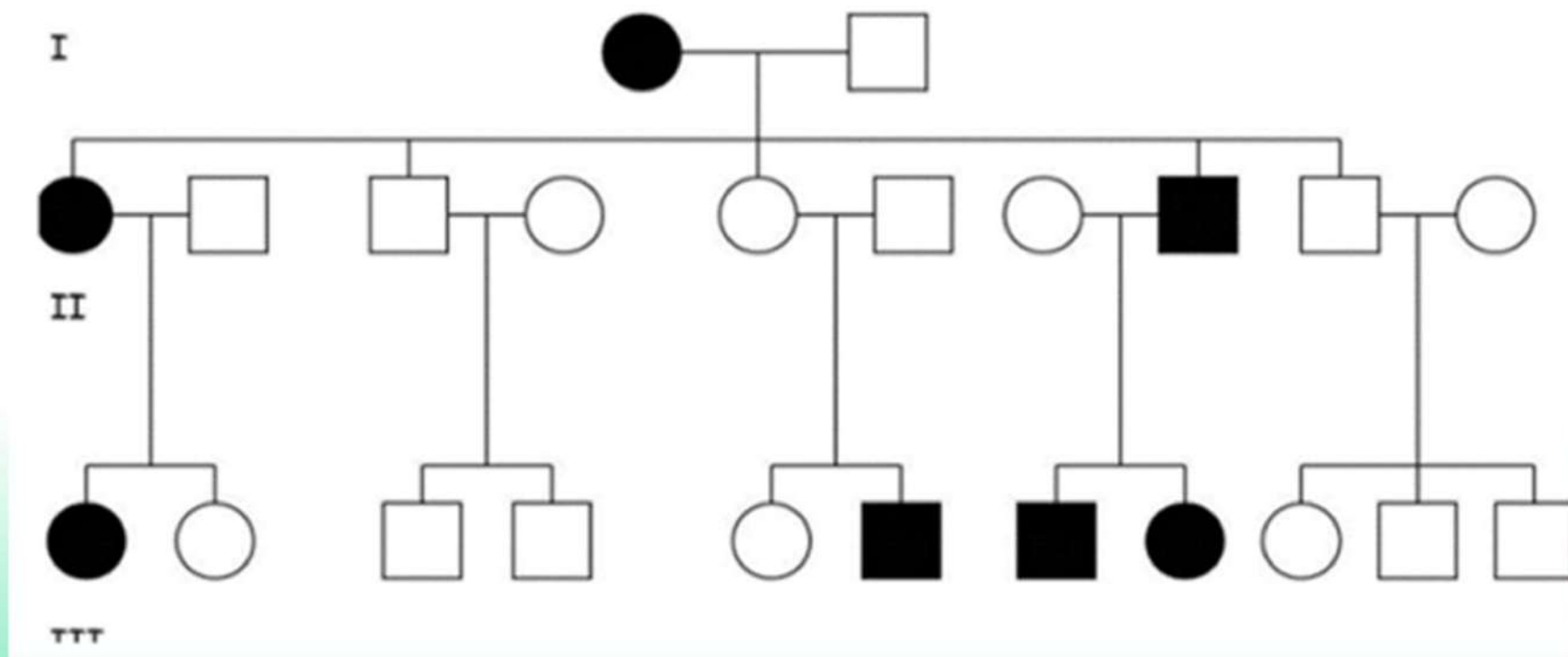
C'est une transmission autosomique dominante

D) **Cet arbre est vertical**

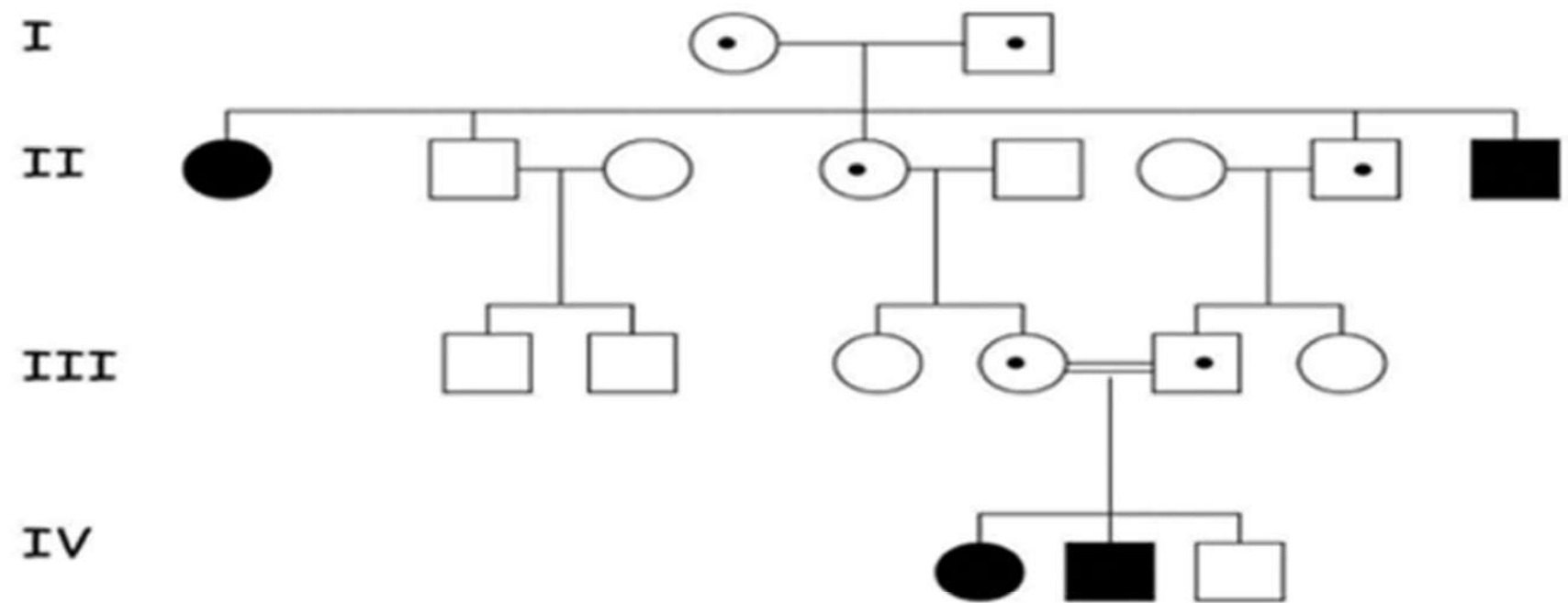
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

	A	A
a	aA	aA
A	AA	AA





PÉNÉTRANCE INCOMPLÈTE



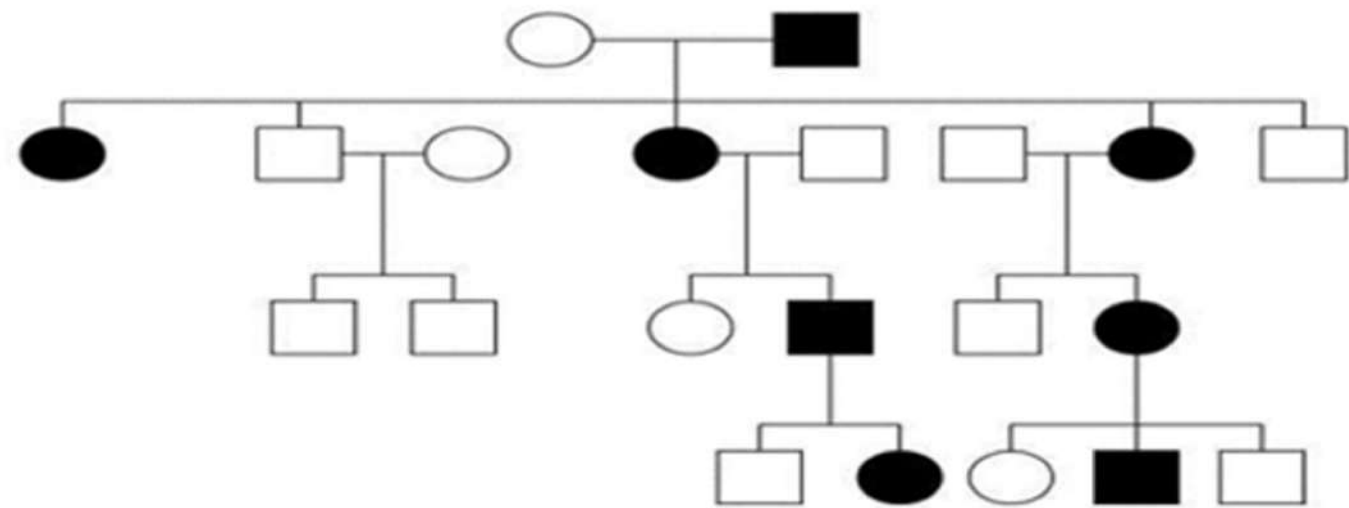
TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

I

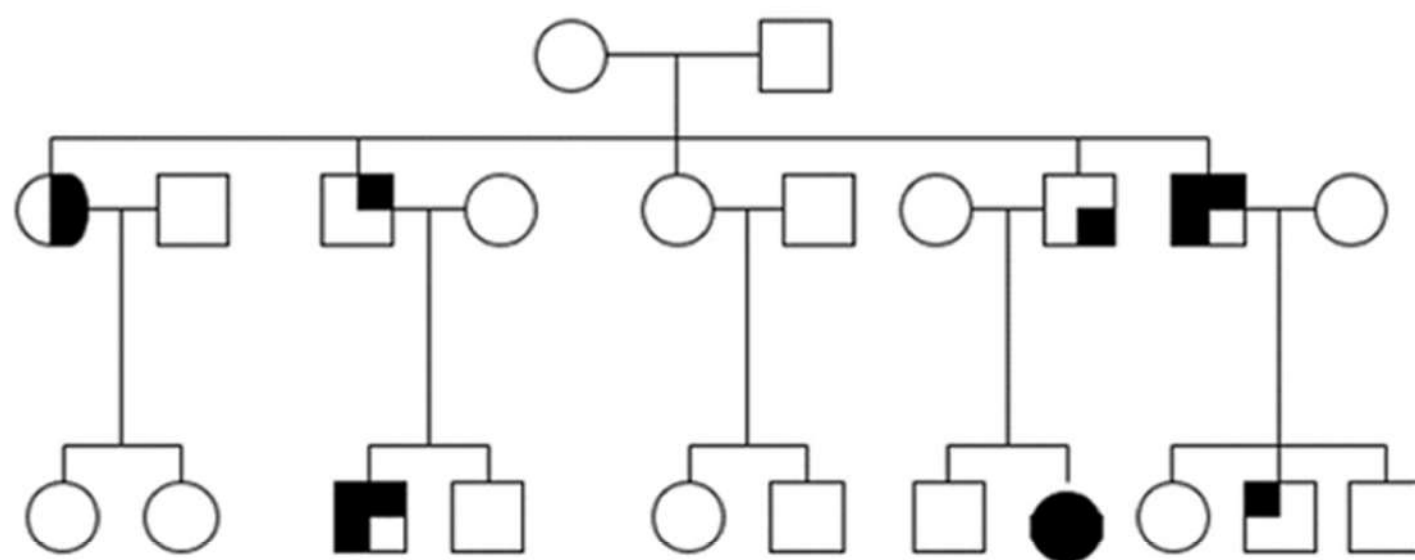
II

III

IV



TRANSMISSION DOMINANTE LIÉE À L'X :



Surdité



M che blanche



Couleur des yeux



Cheveux blancs

VARIABILITÉ D'EXPRESSION PROBLÉMATIQUE