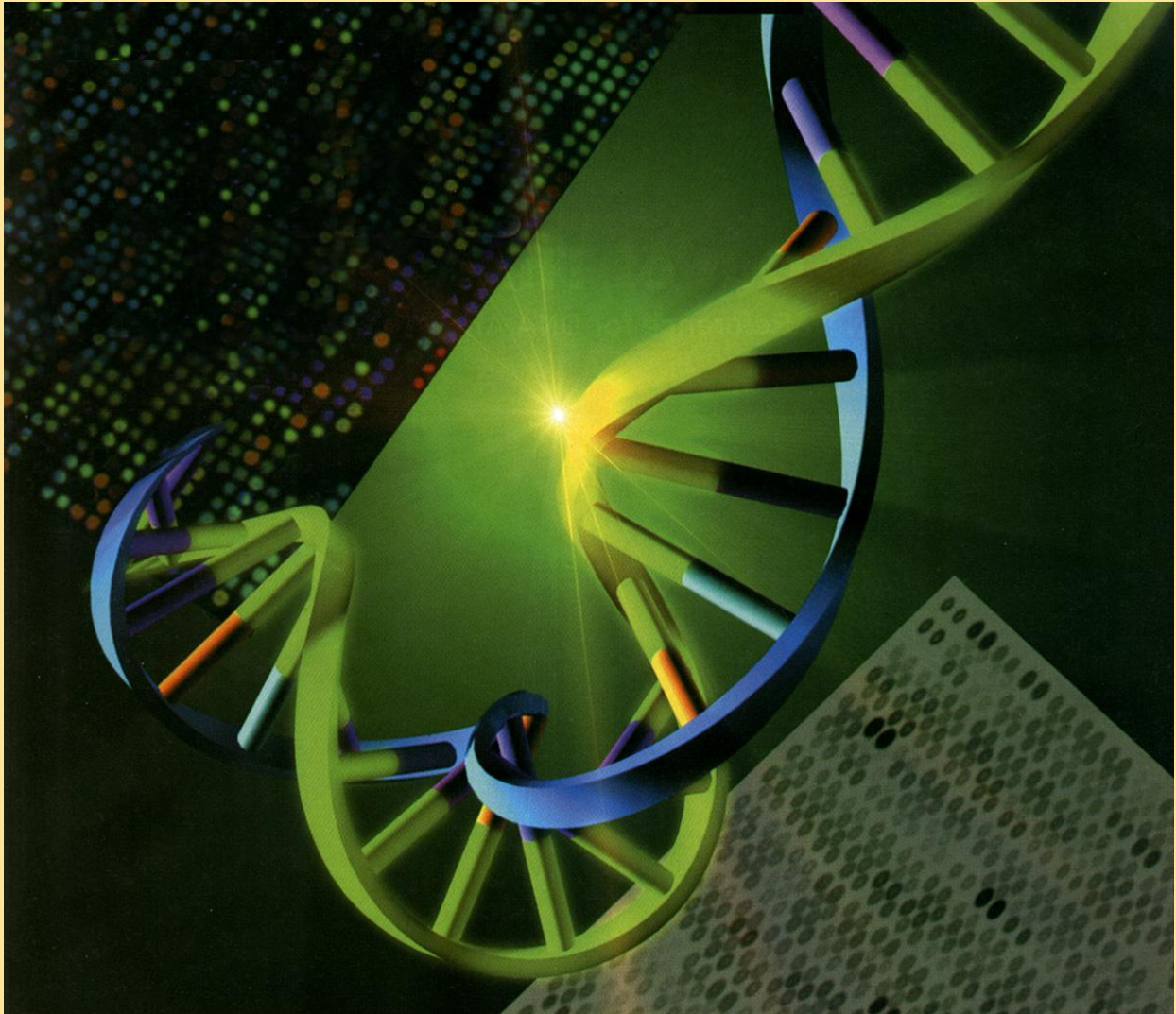




UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

CRISTINA GUG

MARIA PUIU



GÉNÉTIQUE MÉDICALE

*Cours pour les étudiants en Médecine Générale
(section française)*

Editura Victor Babeș
Timișoara, 2020

Editura Victor Babeș

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: MANUALE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia

Referent științific: Prof. univ. dr. Cătălin Marian

Indicativ CNCSIS: 324

© 2020 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-213-3

Table des matières

Chapitre 1	Prof. Dr. Maria Puiu
HISTOIRE DE LA GÉNÉTIQUE.....	5
Chapitre 2	Prof. Dr. Maria Puiu
GÉNÉTIQUE MÉDICALE ET PATHOLOGIE HUMAINE.....	11
Chapitre 3	Dr. Cristina Gug
LA STRUCTURE ET L'ORGANISATION DE L'ADN.....	15
Chapitre 4	Dr. Cristina Gug
LE TRANSFERT DE L'INFORMATION GENETIQUE.....	24
Chapitre 5	Dr. Cristina Gug
LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE.....	36
Chapitre 6	Prof. Dr. Maria Puiu
L'HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE (MONOGÉNIQUE).....	56
Chapitre 7	Prof. Dr. Maria Puiu
L'HÉRÉDITÉ NON MENDÉLIENNE.....	77
Chapitre 8	Dr. Cristina Gug
LES MALADIES METABOLIQUES).....	88
Chapitre 9	Dr. Cristina Gug
LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES.....	115
Chapitre 10	Dr. Cristina Gug
LA PATHOLOGIE CHROMOSOMIQUES.....	126
Chapitre 11	Dr. Cristina Gug
LES TROUBLES SEXUELLE.....	144
Chapitre 12	Dr. Cristina Gug
LE TROUBLES DU DEVELOPPEMENT PRENATAL.....	150
Chapitre 13	Prof. Dr. Maria Puiu
LA PHARMACOGENETIQUE.....	167
Chapitre 14	Prof. Dr. Maria Puiu
POSSIBILITES DE THERAPIE DANS LES MALADIES GENETIQUES.....	182
BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE	192

Au lieu de la préface

Rapport sur le livre «GÉNÉTIQUE MÉDICALE»

Le livre «**GÉNÉTIQUE MÉDICALE. Cours pour les étudiants en Médecine Générale**» (section française) élaborée par: **CRISTINA GUG** et **MARIA PUIU**, toutes deux avec une grande expérience pédagogique, s'adresse aux étudiants de l'Université de Médecine et Pharmacie «Victor Babeș» dans la section française. La séquence des chapitres il chevauche la structure de l'année académique, respectivement les 14 cours enseignés. Les premiers chapitres se réfèrent à la structure et à la fonctionnalité du matériel héréditaire, la variabilité génétique et au modèle de transmission héréditaire des maladies génétiques. Ensuite, sont présentés les principaux syndromes chromosomiques numériques et structures, les troubles du développement sexuel, ainsi que les maladies monogéniques les plus courantes. Il y a des références aux maladies polygéniques multifactorielles et à la génétique des populations humaines. Les chapitres sur les anomalies congénitales (tératologie), la pharmacogénétique et les possibilités de thérapie dans les maladies génétiques apportent des informations d'une grande pertinence et d'un grand intérêt. Information génétique est présentée aux étudiants de deuxième année de manière intéressante afin qu'il leur soit utile de construire une base de connaissances génétiques qui facilitera leur compréhension des disciplines cliniques qui suivront dans les années à venir.

Le livre ainsi structuré correspond pleinement aux objectifs de la discipline de génétique. En outre, le livre est clairement écrit, possède de nombreuses images originales et a une grande capacité d'adressage. Une mention spéciale concerne l'iconographie très riche qui est présente dans le livre et facilite la compréhension des phénomènes décrits.

Prof. univ. dr. Cătălin MARIAN
Département de biochimie et pharmacologie
Université de Médecine et Pharmacie «Victor Babeș»

Chapitre 1

HISTOIRE DE LA GÉNÉTIQUE

Prof. Dr. Maria Puiu

La génétique, étude de l'hérédité, est une discipline récente de la biologie. En effet, si la notion du passage d'informations héréditaires entre générations remonte au XVII^e siècle, la mise en évidence de l'ADN comme support de l'hérédité ne date que de 1943, et sa structure ne fut élucidée qu'en 1953.

Cette période marque les débuts de la biologie moléculaire, mais le vrai démarrage se situe dans les années 1970.

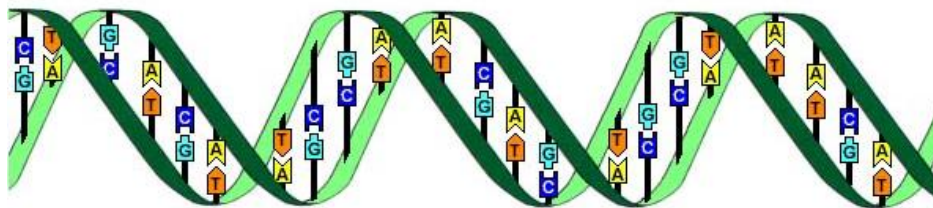


Fig. 1.1. La structure de l'ADN

1751

René Antoine de Réaumur découvre que la polydactylie (présence d'un sixième doigt chez l'homme) est sous contrôle d'un caractère dominant.



Fig. 1.2. René Antoine de Réaumur



Fig. 1.3. La polydactylie

1865

A partir d'expériences sur le croisement de plantes (petits pois), Johann Gregor Mendel jette les bases de la génétique moderne. Il comprend qu'un caractère héréditaire peut exister sous différentes versions (allèles), les uns dominantes, les autres récessives. Il en déduit les notions d'homo- et d'hétérozygotie et énonce les lois de la transmission de certains traits héréditaires. Ses résultats ont été ignorés pendant près de 30 ans.



Fig. 1.4. Johann Gregor Mendel

1869

Découverte par Friederich Miescher de la nucléïne, composant principal du noyau des cellules.

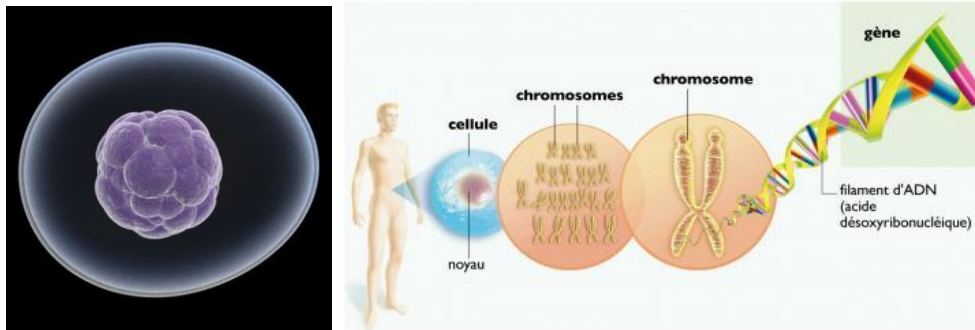


Fig. 1.5. Le noyau de cellule

1880

Sur la base d'observations faites au microscope et de raisonnements théoriques, les biologistes allemands Oskar Hertwig et Eduard Strasburger déduisent que le noyau des cellules est le siège de l'hérédité.

1910

L'américain Thomas Hunt Morgan découvre pour la première fois une drosophile (mouche du vinaigre) mutante aux yeux blancs (les drosophiles normales ont les yeux rouges sombres). Ces expériences permettront d'édifier les bases de la théorie chromosomique de l'hérédité.



Library of Congress

Fig. 1.6. Thomas Hunt Morgan

1913

Publication par Thomas Hunt Morgan et Alfred Sturtevant de la première carte génétique du chromosome X de la drosophile, montrant l'ordre et la succession des gènes le long du chromosome. Pour ces travaux, Morgan recevra le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1933.



Fig. 1.7. La drosophile normale et la drosophile mutante

1927

Hermann Muller, issu du laboratoire de Thomas Morgan, met au point l'induction artificielle de mutations par les rayons X chez la drosophile. Cette technique permettra d'améliorer considérablement la précision des cartes génétiques et de fournir la première estimation du nombre de gènes présents dans un organisme. Hermann Muller recevra le prix Nobel de médecine en 1946.



Courtesy of National Library of Medicine.
Noncommercial, educational use only.

Fig. 1.8. Hermann Muller

1944

A partir d'expériences sur des bactéries, Oswald Théodore Avery démontre formellement que l'ADN est une molécule associée à une information héréditaire.

1953

Premiers déchiffrages du code génétique: James Watson, Francis Crick et Rosalind Franklin élucident la structure en double hélice de l'ADN. James Watson et Francis Crick recevront, avec Maurice Wilkins (*Fig 2*), le prix Nobel de médecine pour ces travaux en 1962.



Francis Crick James Watson Maurice Wilkins Rosalind Franklin

Fig. 1.9. Francis Crick, James Watson, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin

1965

Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur les mécanismes de la régulation génétique.



Fig.1.10. Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff

1967

Première synthèse in vitro de l'ADN d'un virus par les Américains Arthur Kornberg, Mehran Goulian et Robert Louis Sinsheimer.

Années 1960 - 1970

Découverte des outils du génie génétique (enzymes de restriction, polymérase, ligases etc.)

Années 1970 - 1980

La biologie devient rapidement une science d'intérêt économique et industriel majeurs. Grâce au génie génétique, il devient possible d'obtenir des molécules d'intérêt médical très difficile, voire impossible à préparer par voie chimique ou à isoler par voie naturelle (ex. hormone de croissance, insuline...).



Fig. 1.11. Insuline obtenue grâce à la technologie de l'ADN recombinant.

Années 1990

Naissance, grâce à l'Association française contre les myopathies, de la biologie à grande échelle, innovation méthodologique qui utilise robots et automates gérés par une informatique performante. Cette approche permet d'obtenir une carte physique et génétique du génome de l'homme dans des délais tels qu'ils bouleversent les projets et les stratégies des industriels, mais aussi ceux de la recherche académique.

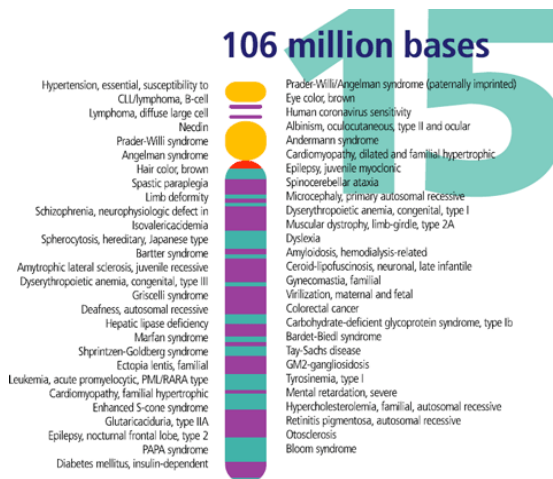


Fig. 1.12. Carte physique et génétique du chromosome 15

1992 - 1996

Publication des premières cartes du génome humain, produites par le laboratoire Généthon: carte génétique, carte physique, catalogues des fragments de gènes exprimés.

Avril 2000

L'américain Craig Venter (Celera Genomics) annonce avoir séquencé la totalité du génome humain. Cette annonce, qui n'a pas donné lieu à une publication scientifique, a suscité de nombreuses réactions, tant dans le monde scientifique que politique, concernant la brevetabilité du génome humain.



Fig. 1.13. Craig Venter (Celera Genomics)



Fig. 1.14. Alain Fischer

Alain Fischer, de l'hôpital Necker à Paris, publie les résultats de la première thérapie génique réussie sur des enfants atteints d'un déficit immunitaire très rare DICS-X – lié au chromosome X, dits enfants-bulle.

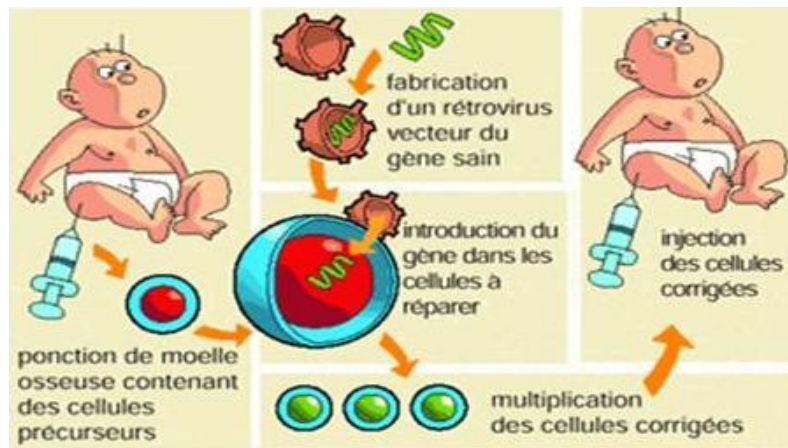


Fig. 1.15. La première thérapie génique

Mai 2000

Jean Weissenbach et son équipe du Genoscope annoncent, après étude comparative entre le génome de l'Homme et celui beaucoup plus compact d'un poisson (Tetraodon), que le nombre de gènes chez l'Homme est compris entre 28 000 et 34 000 (source: Nature Genetics 01/06/00).

Novembre 2000

Annonce par l'équipe Inserm de Marc Peschanski (Hôpital Henri Mondor, Créteil) des premiers résultats d'amélioration obtenus chez 5 patients atteints de la maladie de Huntington et traités par thérapie cellulaire.

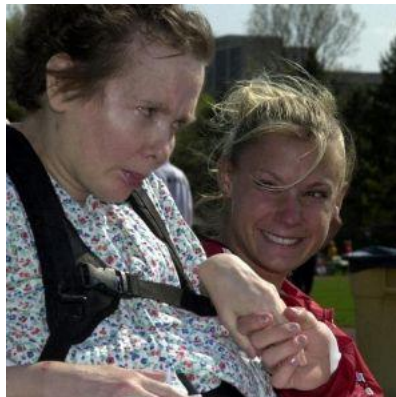


Fig. 1.16. Adulte atteint de la maladie de Huntington

La génétique médicale est une discipline et une spécialité médicale traitant le déchiffrement de la nature héréditaires des maladies humaines.

Elle étudie les structures, les mécanismes et les lois de base de transmission héréditaire du message génétique d'une génération à l'autre, à la fois pour les caractères normaux et en particulier pour le pathologique.

Les statistiques estiment que: 1/3 des enfants malades ont une maladie génétique.

Il y a plus de 8000 maladies génétiques connues sur les listes européennes. Parmi ceux-ci, plus de 2500 gènes impliqués sont connues exactement (mutation intra génique) et bon nombre de ces gènes peuvent être isolés, identifiés, ante et post-natal.

7% des individus d'une population souffrent d'un trouble génétique, de gravité variable.

La moitié des fausses couches du premier trimestre sont causés par des troubles de nombre des chromosomes ou de la structure.

Chapitre 2

GÉNÉTIQUE MÉDICALE ET PATHOLOGIE HUMAINE

Prof. Dr. Maria Puiu

1. Classification des maladies génétiques

Les maladies génétiques sont déterminées par une altération du génome humain. Selon le type et la taille de l'altération de l'information génétique, on distingue quatre types de maladies génétiques:



Fig. 2.1. Les informations héréditaires sont stockées dans l'ADN de chaque personne.

1.1. Maladies causées par des aberrations chromosomiques

Elles sont causées par des anomalies dans la structure ou le nombre de chromosomes.



Fig. 2.2. Paire de chromosome homologue

1.2. Les maladies monogéniques

Sont causées par des altérations de l'ADN nucléaire, c'est à dire 95% de l'ADN de la cellule.

La mutation d'un gène unique,

- l'état hétérozygote (un allèle est altérée) ou
- l'état homozygote (les deux allèles sont modifiées),

peut provoquer les maladies monogéniques, également appelées maladies mendéliennes, considérant qu'elles sont transmises selon les lois de Mendel.

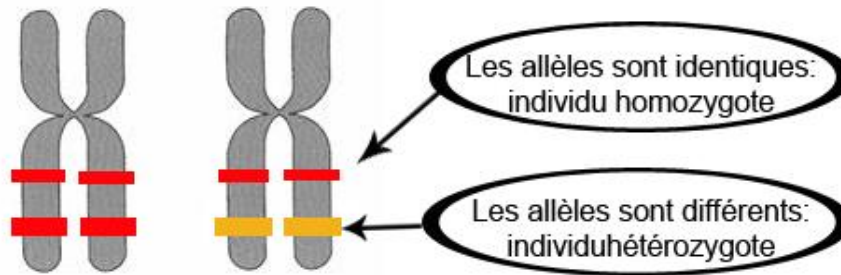


Fig. 2.3. L'état hétérozygote et homozygote

1.3. Maladies polygéniques multifactorielles ou maladies génétiques complexes

Certaines maladies courantes, pas rares, sont déterminées par des facteurs génétiques ainsi que des facteurs environnementaux.

Grâce à l'intervention de plusieurs gènes, la composante génétique est appelée polygénique. Son niveau de participation dans la maladie est appelée héritabilité, et il est plus ou moins important en fonction de la maladie. Elle détermine ce que nous appelons une *prédisposition génétique* ou la susceptibilité à une maladie.

Les facteurs environnementaux peuvent convertir la susceptibilité ou la prédisposition dans une maladie.

1.4. Maladies causées par des altérations de l'ADN mitochondrial

L'altération de l'ADN dans les mitochondries (5% de l'ADN cellulaire) peut provoquer des maladies qui sont transmises uniquement par la lignée maternelle, parce que les mitochondries sont situés dans le cytoplasme présent principalement dans les ovules et très peu dans le sperme.

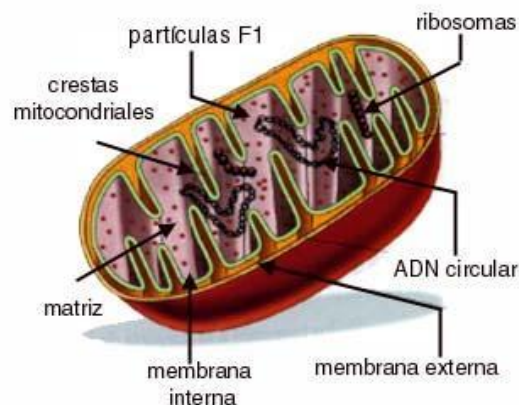


Fig. 2.4. L'ADN mitochondrial

2. La génétique et les maladies rares

Une maladie rare est la maladie qui affecte plus de 1 sur 2.000 personnes.

Le synonyme de «maladie orpheline», utilisé principalement en France, essaye de donner des dimensions politiques et sociales aux maladies rares, attirant l'attention des patients de tenir compte des maladies, aussi rare qu'elle soit.



Fig. 2.5. Une personne touchée par une certaine maladie génétique est rare.

Les maladies rares sont toujours, en grande partie, sans traitement, reconnaissance et soins appropriés.

Aujourd'hui, on parle de l'existence de 8.000 maladies rares par l'Organisation Mondiale de la Santé. Selon la maladie, les maladies rares se comptent par milliers de cas.

Nombreux et complexes, elles sont peu connues par la profession médicale et les responsables du système de santé.

Elles concernent toutes les spécialités médicales, sont de gravité extrêmement variable, en fonction de la maladie et du patient.

Elles peuvent se manifester à la naissance ou dans la petite enfance.

Dans plus de 50% des maladies rares, les premiers signes cliniques sont installés dans l'âge adulte et accompagnent, en général, des difficultés motrices et/ou sensorielles qui sont graves et impliquent un handicap.

Ces maladies, jugées non rentables par les laboratoires pharmaceutiques, ne font pas l'objet de recherches, ne sont pas correctement traitées et leur diagnostic peut s'étaler sur plusieurs années. Approximatif 80% des maladies rares ont une cause GÉNÉTIQUE.

Ils sont généralement héréditaires et sont transmis d'une génération à l'autre.

Elles peuvent aussi être le résultat d'une mutation spontanée, nouvelle, sans avoir été présent un cas similaire dans la famille.



Fig. 2.6. Une nouvelle mutation dans les cellules germinales parentales peut conduire à l'apparition du premier enfant atteint d'une maladie génétique dans la famille

Le reste de 20% des maladies sont les maladies infectieuses et des causes diverses (par exemple, les facteurs environnementaux).

Les connaissances médicales et scientifiques de ces maladies sont encore au début.

Des 8.000 maladies examinées, seule une petite partie a une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques impliqués.

La plupart ne bénéficient actuellement d'un traitement spécifique.

Seulement quelques maladies disposent des mesures de soins pour améliorer la qualité de vie des patients.

Vu que les maladies rares affectent plus de 25 millions de personnes en Europe.

Le Conseil de la santé de l'UE semble plus préoccupé par la relance de la recherche dans ce domaine, en créant un climat d'enseignement du corps médical, des malades et de la population en général, pour assurer un diagnostic correct et précoce de ces maladies, pour prévenir leur récurrence dans la famille et d'assurer une meilleure vie pour ces patients.

Chapitre 3

LA STRUCTURE ET L'ORGANISATION DE L'ADN

Dr. Cristina Gug

L'ADN est un polymère composé par des désoxyribonucléotides. La longueur et le poids moléculaires sont énormes, ce qui permet de stocker une impressionnante information héréditaire. La quantité d'ADN varie d'une espèce à une autre, mais est constante dans les cellules de la même espèce.

La plus grande quantité d'ADN (environ 98%) se trouve dans le noyau, c'est-à-dire les chromosomes; environ 2% est l'ADN mitochondrial du cytoplasme.

1. La structure de l'ADN type B

La structure primaire est représentée par des séquences nucléotidiques. Chacun des quatre nucléotides représente une unité structurale, constitué d'une base purique A/G, ou pyrimidique C/T, un désoxyribose et un résidu d'acide phosphorique.

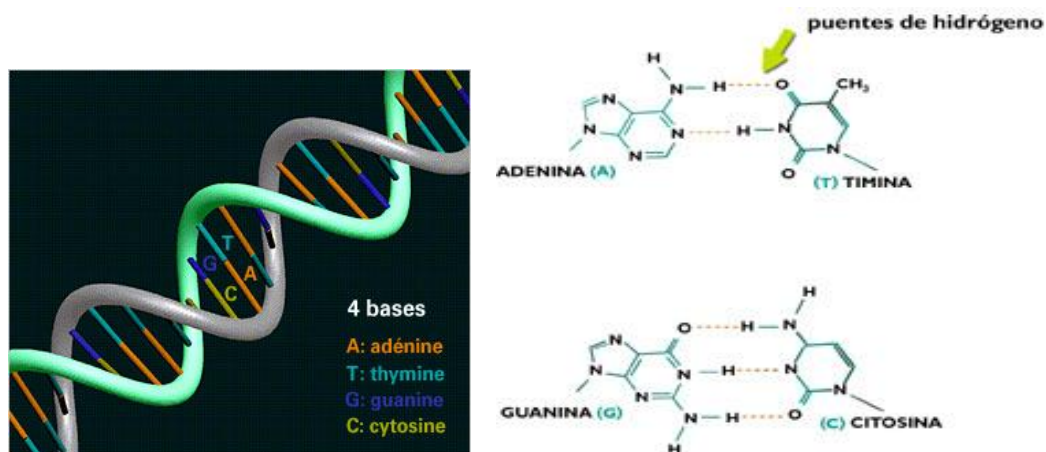


Fig. 3.1. Les bases azotées

La séquence des bases azotées est strictement spécifique et représente l'héritage codé.

La structure secondaire est la configuration spatiale bi-caténaire, double hélice, formée par la jonction coaxiale, antiparallèle et complémentaire des deux chaînes poly-nucléotidiques (le modèle décrit par Watson et Crick, 1953).

La complémentarité des chaînes est assurée par l'accouplement rigoureux spécifique des bases azotées; les deux chaînes sont antiparallèles, les liaisons phosphoriques ayant un sens différent; il faut donc définir le sens dans lequel la synthèse se fait (3'-5' ou 5'-3'). L'existence de ce parallèle permet la copie d'un seul brin pendant la transcription, jamais les deux.

Les deux chaînes sont enroulées autour d'un axe hélicoïdal et dextro-rotatoire, où une hélice en spirale comprend dix paires de nucléotides.

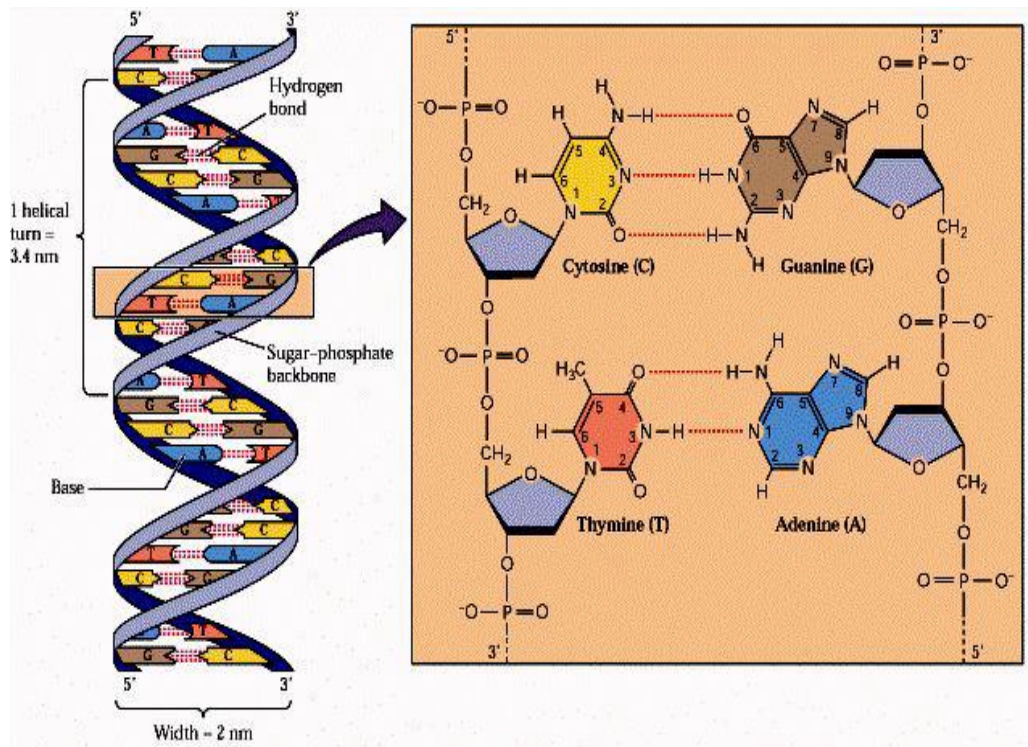


Fig. 3.2. La structure secondaire de l'ADN

ADN - Z

Il possède les mêmes composants, à l'exception que la spirale tourne vers la gauche, il y a 12 paires de nucléotides par hélice et les bases azotées sont disposées vers l'extérieur, étant plus exposés aux facteurs environnementaux (facteurs mutagènes).

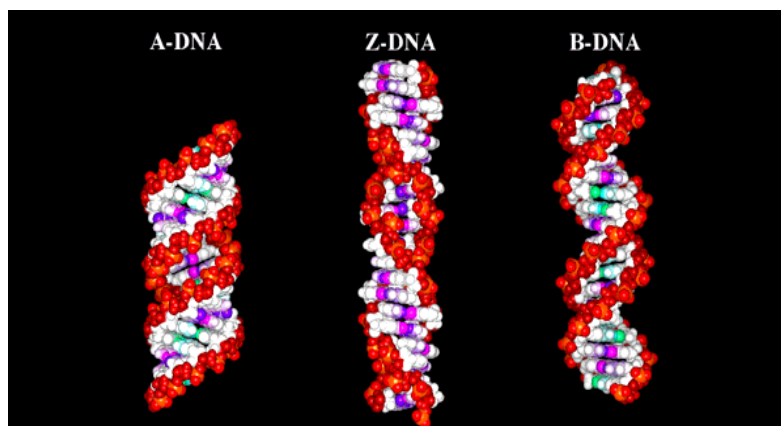


Fig. 3.3. L'ADN Z

Cependant, après plus de recherches, on a établi que l'ADN Z est normalement chez l'homme et dans d'autres espèces animales, sans avoir été confirmée un rôle important dans la carcinogénèse.

L'ADN mitochondrial - molécule, bi-caténaire, circulaire, situé dans les mitochondries. Les gènes contenant de l'ADN mitochondrial sont toujours transmis uniquement par la mère. Certaines mutations dans ces gènes ont été décrites dans plusieurs maladies neuromusculaires héréditaires et dans la neuropathie optique (ces maladies sont transmises uniquement par la lignée maternelle).

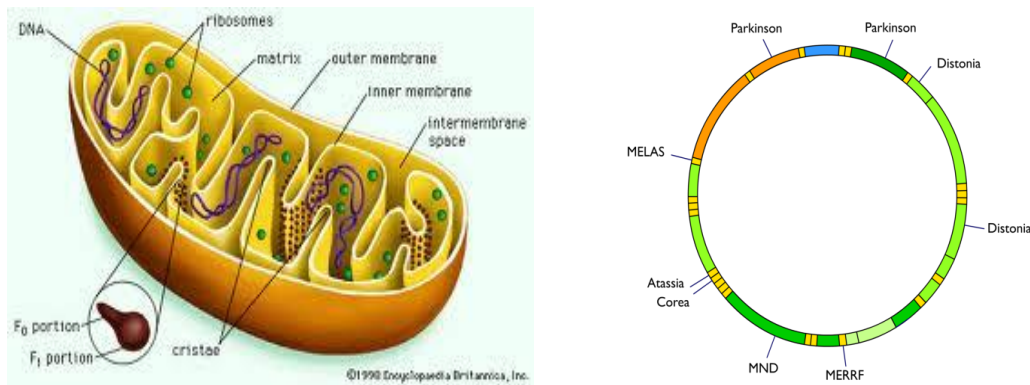


Fig. 3.4. L'ADN mitochondrial

Organisation des molécules d'ADN chez les eucaryotes (**structure tertiaire**)

Aux eucaryotes, l'ADN est hétérogène, existant en deux types:

- ADN non-répétitif (avec des séquences uniques), environ 60-70%;
- ADN répétitif (en plusieurs exemplaires) représentant environ 30%, dont environ 10-20% est modérément répétitif (des centaines d'exemplaires), et environ 10% est très répétitif (des dizaines ou des centaines de milliers d'exemplaires).

L'ADN non-répétitif est représenté par des molécules dont les séquences nucléotidiques ne se trouvent plus dans les molécules d'ADN du même génome haploïde.

ADN non-répétitif est $\frac{3}{4}$ du génome total; il entre dans la constitution des gènes de transcription structurelle (impliquée dans la spécification des protéines).

L'ADN modérément répétitive comprend des molécules d'ADN dont les séquences sont trouvées en plusieurs exemplaires (des centaines de copies dans le même noyau). Il fait partie des zones non codantes des histogènes (qui déterminent les histones) et des gènes qui déterminent l'ARN ribosomique et l'ARN de transport.

L'ADN très répétitif est constitué de longues séquences de nucléotides répétées cent mille fois dans le même génome. L'ADN très répétitif joue un rôle dans l'organisation et le maintien de la stabilité de la structure des chromosomes par sa présence au niveau des télomères et centromères ; il interfère dans le bon déroulement des divisions et a le rôle de squelette et de «protecteur» pour les gènes structurelles et est impliqué dans les processus de régulation des gènes.



Fig. 3.5. L'ADN très répétitif est présent au niveau des télomères et centromères

2. Réplication de l'ADN

La fidèle conservation du message génétique de l'ADN dans le procédé de multiplication cellulaire est basée sur la propriété des molécules d'ADN à réplication semi-conservative, chaque chaîne d'ADN fonctionnant comme un moule pendant la réplication, tout en s'intégrant dans les deux molécules nouvellement synthétisées.

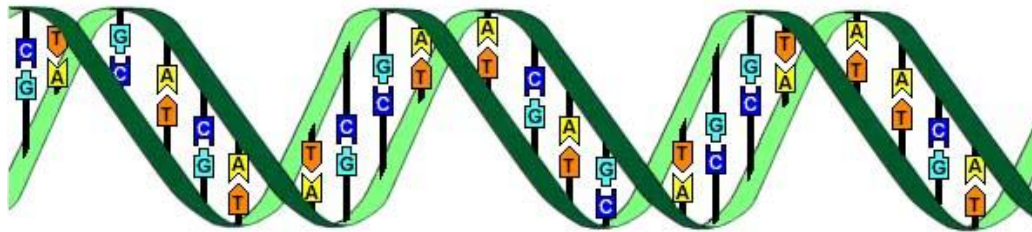


Fig. 3.6. Réplication de l'ADN

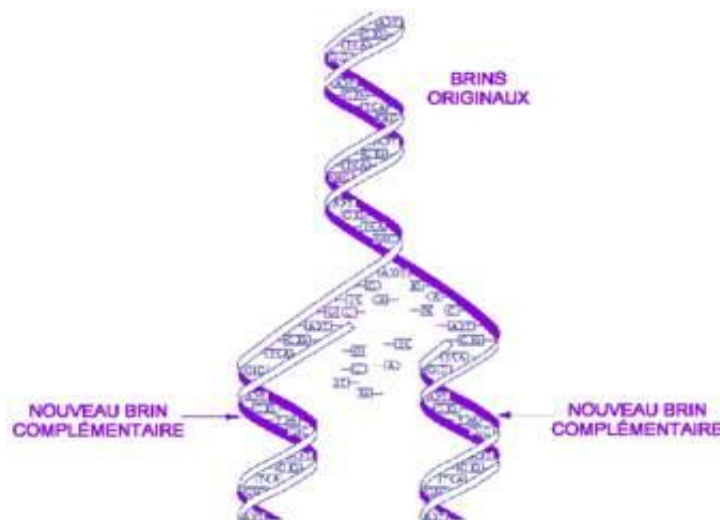
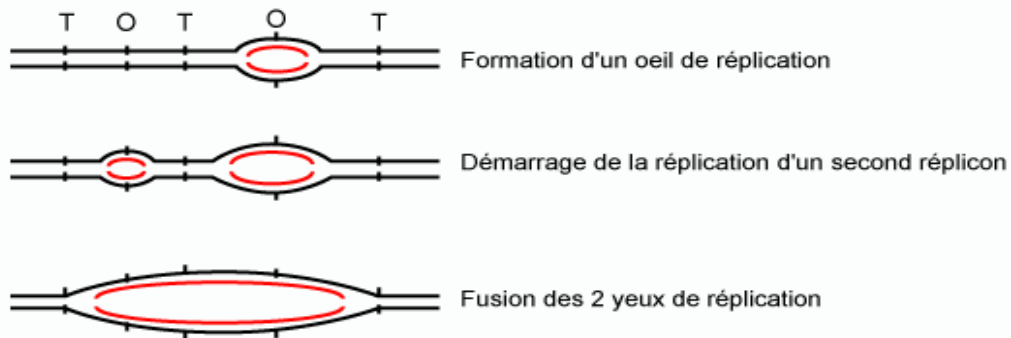


Fig. 3.7. Réplication de l'ADN semi-conservative

Lors de la réplication, les molécules d'ADN subissent une mutation par l'intervention des enzymes hélicase et topoïsomérase; ensuite, les chaînes sont éliminées, à la fois, en plusieurs zones appelés «réplicons», pour que toutes les molécules d'ADN se répliquent dans la même phase "S".

Pour chaque brin, de nouveaux nucléotides seront placés conformément la complémentarité, ainsi que chaque chaîne vieille aura une chaîne nouvelle.



O : origine de réplication.
T : point de terminaison

Fig. 3.8 Les zones appelés «réplicons»

Le processus de réplication de l'ADN peut être perturbé par l'action nuisible des facteurs mutagènes, synthétisant des parties «mauvaises» (insertions erronées de nucléotides). Mais ces erreurs sont réparées (corrigées) par l'action de plusieurs types d'enzymes nucléaires et par la réplication réparatrice de l'ADN.

Par conséquent, la réparation est effectuée par la reconnaissance et l'excision de fragment «mauvais» par l'endonucléase, son enlèvement par les exonucléases, puis par l'insertion appropriée nucléotide, par réplication; enfin, il y aura lieu l'enchaînement par l'intervention de la ligase et de l'ADN polymérase.

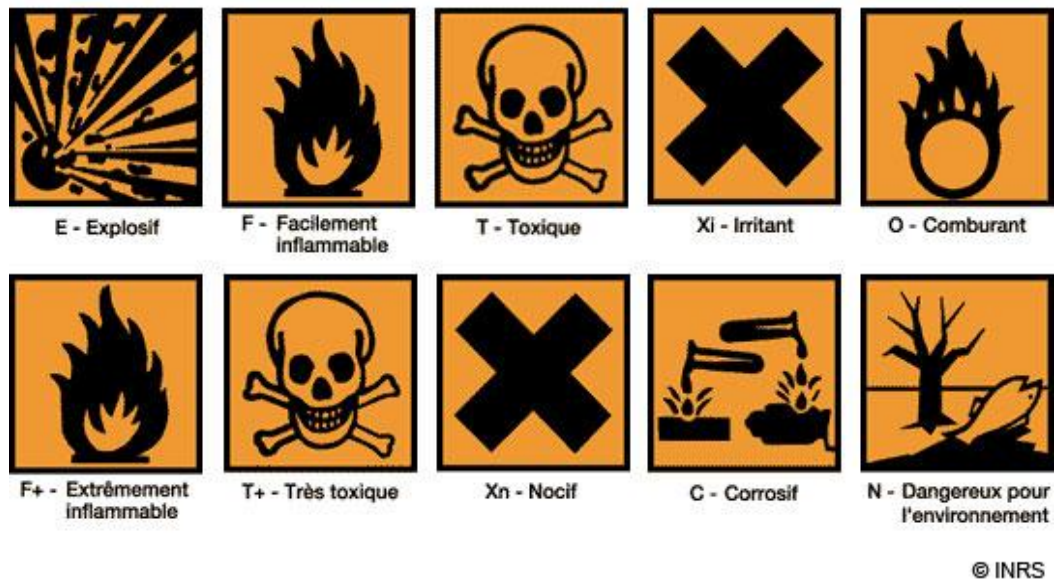


Fig. 3.9. Attention! Facteurs mutagènes

Parmi les causes des erreurs de réplication et réparation de l'ADN on trouve les facteurs chimiques nocifs de l'environnement, les divers autres facteurs mutagènes ou la préexistence de mutations génétiques autosomiques; tous diminuent ou suppriment la synthèse des enzymes nécessaires à la réplication et la réparation de l'ADN.

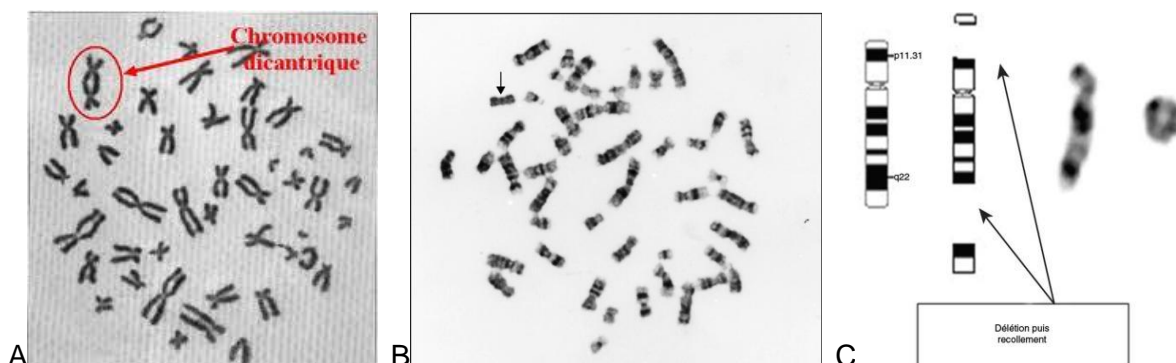


Fig. 3.10. Le chromosome dicentrique (A), le isochromosome (B) et chromosome dans l'anneau (C)

Dans la pathologie humaine, on connaît plusieurs maladies monogéniques autosomiques récessives, où la présence des mutations géniques provoque de graves perturbations de la réparation de l'ADN, ce qui entraîne grand perturbations de la morphologie des chromosomes et une prédisposition augmentée au processus de développement du cancer.

En raison de ces répercussions, ces maladies sont classées comme des *syndromes d'instabilité chromosomique*. Dans ce groupe sont:

- pancytopénie de Fanconi (anémie de Fanconi),
- l'ataxie-télangiectasie,
- syndrome de Bloom,
- xeroderma pigmentaire, etc.

3. La notion de gène

Le terme gène a été introduit par Johannsen en 1909, considérant le gène comme un équivalent des facteurs mendéliens.

Dans les deuxième et troisième décennies du XXe siècle, les résultats des recherches effectuées par Morgan sur la *Drosophile*, ont conduit à l'élaboration de la théorie chromosomique de l'hérédité.



Fig. 3.11. La Drosophile

Toutes ces recherches, avec la réalisation de mutations et d'hybrides entre les différentes formes mutantes ont conduit à la théorie chromosomique de l'hérédité.



Fig. 3.12. Les chromosomes paires

Conforme à cette théorie, on a établi que:

- le nombre des chromosomes est spécifique pour chaque espèce;
- les cellules somatiques sont diploïdes, contenant des paires de chromosomes (homologues);
- les gènes allèles sont localisés sur les chromosomes homologues;

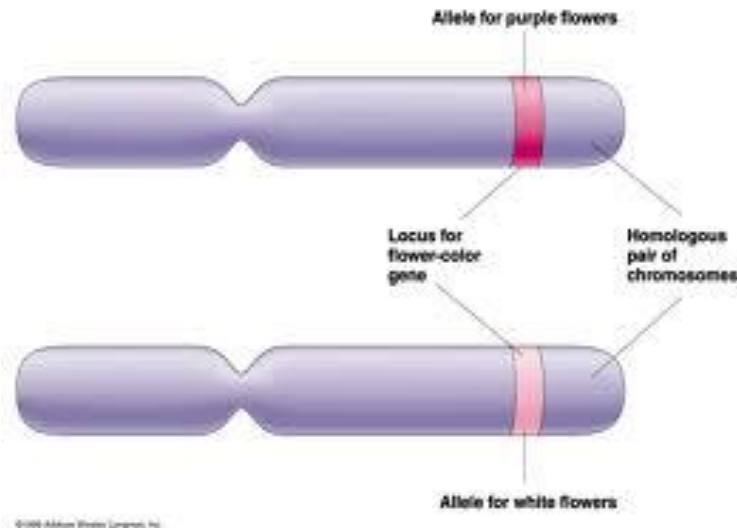


Fig. 3.13. Les gènes allèles

- les chromosomes homologues sont séparés lors de la méiose (les cellules sexuelles sont haploïdes);
- le gène est l'unité de structure et de fonction de l'information génétique;
- le gène occupe une place fixe (locus) sur les chromosomes, les gènes sont disposés de façon linéaire, l'un sous l'autre, et ils ont des rapports de voisinage avec les gènes adjacents;
- le gène est l'unité de mutation, de sorte que les allèles mutants avec d'expressivité phénotypique variables (allèles multiples) peuvent apparaître sous l'action des facteurs mutagènes;
- le gène est l'unité de recombinaison génétique lors de la méiose.

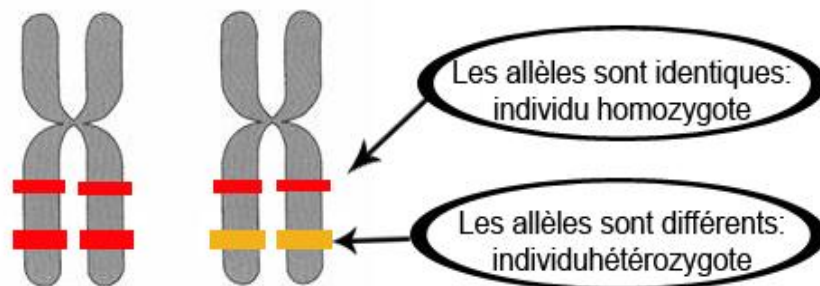


Fig. 3.14. Les gènes allèles

On a établi que certains gènes sont d'ordre structurel, codant des messages pour la spécification des protéines, et d'autres sont des gènes de contrôle (opérateurs et régulateurs), avec le rôle de coordination des gènes de structure.

Certains énoncés de la théorie ne sont plus valables aujourd'hui. Le principe de «un gène = un caractère» a subi d'importants changements dans le contenu, parce que certains gènes ont des effets de pléiotropie.

Le pléiotropie désigne un mécanisme par lequel un gène participe dans la formation de plusieurs caractères dans différents organes et appareils.

Basé sur les recherches modernes de la génétique moléculaire, le concept de gène a été reformulé, de sorte que le concept actuel est défini comme *un fragment d'ADN nucléaire, mitochondrial ou d'ARN (pour ribovirus), de longueur différente et qui contient un message codé pour la synthèse d'un produit spécifique.*

L'allèle multiple (le polymorphisme allélique) est fréquent dans la population générale, aux gènes normaux et à la mutation des gènes.

Des exemples classiques de polymorphisme allélique sont les gènes des groupes sanguins ABO et les gènes du système HLA; le polymorphisme allélique est bien représenté dans la population, dans de nombreux autres locus.

Les gènes sont situés dans des locus, enchaînés le long des chromosomes.





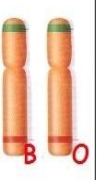
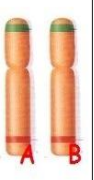
Chromosomes						
Allèles	(A,A)	(B,B)	(O,O)	(A,O)	(B,O)	(A,B)
Molécules portées	Molécules A	Molécules B	Pas de Molécules	Molécules A A domine O	Molécules B B domine O	Molécules A et B A et B codominants
Groupe sanguin	[A]	[B]	[O]	[A]	[B]	[AB]

Fig. 3.15. Les gènes des groupes sanguins ABO

La structure du gène et les mécanismes de l'expression génique

Aux eucaryotes, le gène a une structure complexe hétérogène, composé de régions codantes utilisées pour la traduction, appelées exons, et alternant avec des zones pas codantes appelées introns.

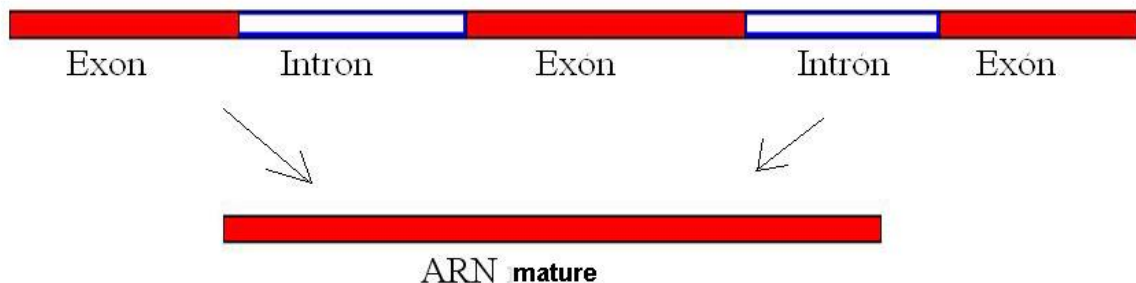


Fig. 3.16. La structure du gène

Dans le génome, une partie des gènes situés sur de différents chromosomes, ont une origine commune et ont une concurrence à l'expression du même caractère. Ils sont appelés familles de gènes.

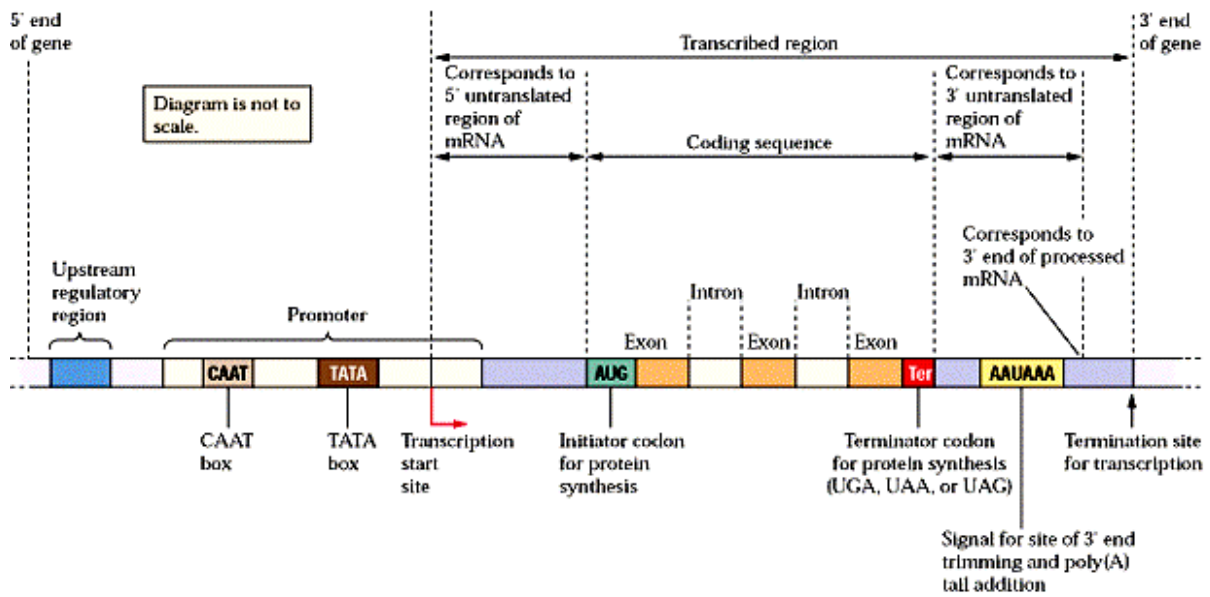


Fig. 3.17. La structure complète du gène

Des familles de gènes dans le génome humain, on a des gènes pour les globines de l'hémoglobine des gènes d'immunoglobulines, des gènes de collagène, des gènes pour l'accommodation chromatique etc.

Chromosome 16 : Groupe de type alpha



Chromosome 11 : Groupe de type bêta



Fig. 3.18. Les gènes pour les globines de l'hémoglobine.

Chapitre 4

LE TRANSFERT DE L'INFORMATION GENETIQUE

Dr. Cristina Gug

4.1. La structure et classification des acides ribonucléiques

Les ARN cellulaires sont classés comme:

- ARN messenger (ARNm)
- ARN de transport (ARNt)
- ARN ribosomal (ARNr).

ARN messenger (ARNm)

Par sa synthèse conforme aux codons du gène, il prend l'information génétique de l'ADN nucléaire et la transporte dans le cytoplasme, au niveau des ribosomes, en assurant la synthèse protéique.

Initialement, les fragments d'ARNm (ou pré-ARNm) sont synthétisés pour copier le message, ensuite, il y a un processus de traitement post-transcription, d'assemblage - choix multiple et variable - molécule d'ARNm mature.

Ce processus est appelé transcription.

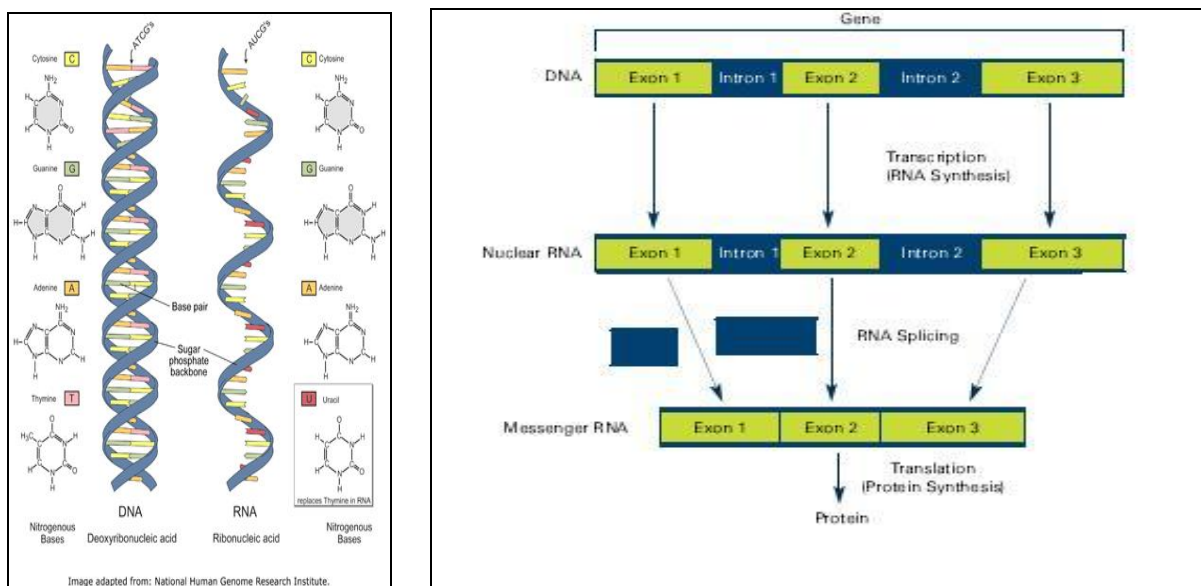


Fig. 4.1. ARNm: la structure et le processus de traitement post-transcription

ARN transporteurs (ARNt)

ARNt (4.4.), par sa fonction, est aussi appelée ARN adaptateur ou accepteur d'aminés. Il a un rôle dans le processus de reconnaissance spécifique aux codons de l'ARNm, l'appariement codon d'ARNm - anticodon d'ARNt (la traduction).

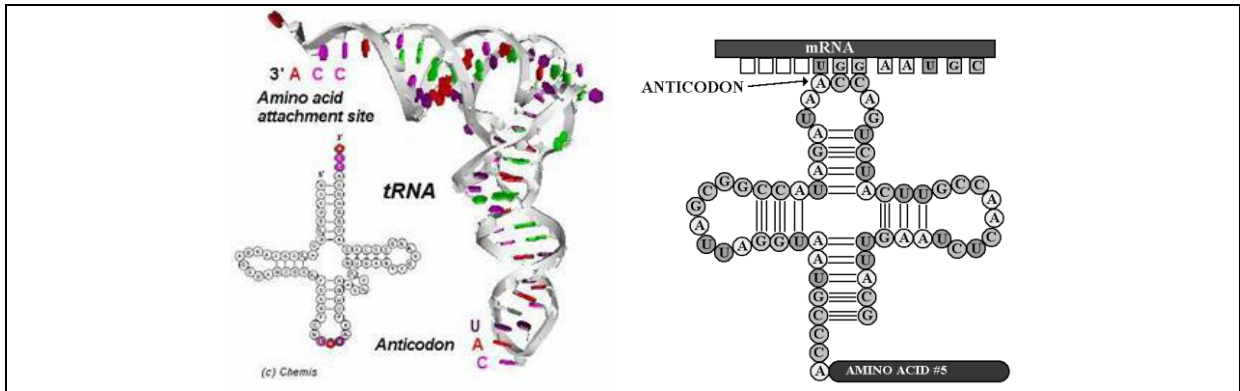


Fig. 4.2. ARN transporteurs (ARNt)

Il se trouve dans le cytoplasme en proportion de 15-18% de l'ARN cellulaire total, a une longue durée de vie et une bonne stabilité même qu'une molécule est utilisée plusieurs fois dans la traduction.

ARN ribosomal (ARNr)

ARNr représente environ 80% du total de l'ARN cellulaire et 2% de la composition des ribosomes.

L'ARNr est lié aux protéines ribosomales, en formant le squelette des ribosomes. Il contribue à la synthèse des protéines, comme les autres types d'ARN.

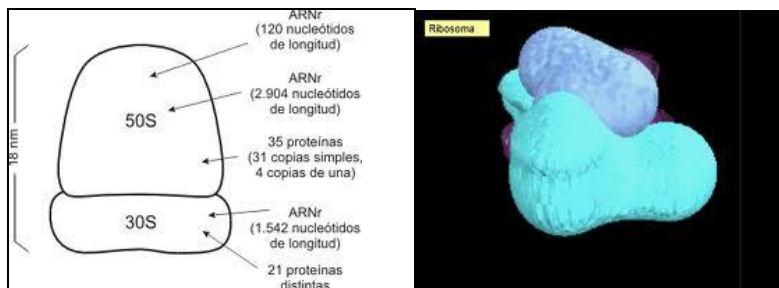


Fig. 4.3. ARN ribosomal

4.2. Le dogme central de la génétique moléculaire

Le transfert général, est présent dans toutes les cellules avec des génomes d'ADN, **ADN→ARN→protéines**;

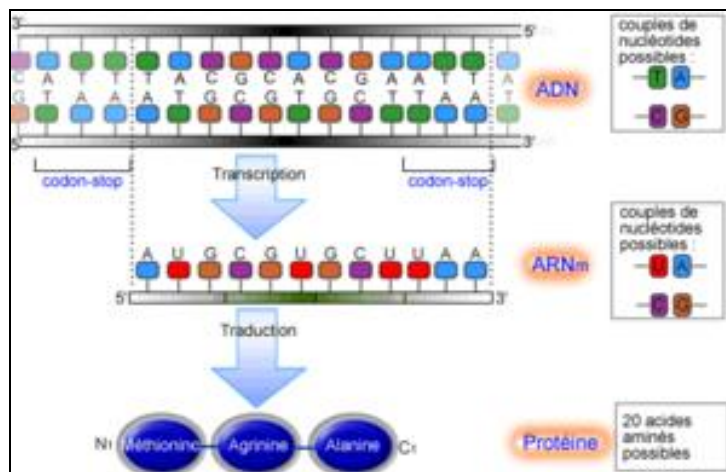


Fig. 4.4. Le transfert général de l'information génétique

Transfert spécial, présent seulement dans certaines circonstances, de l'ARNviral → ADN →ARNm→protéines;

Transfert (moins connu) de la protéine à l'ADN par les produits de synthèse des gènes de structure, qui ont une interaction spécifique avec l'ADN dans les réglages géniques.

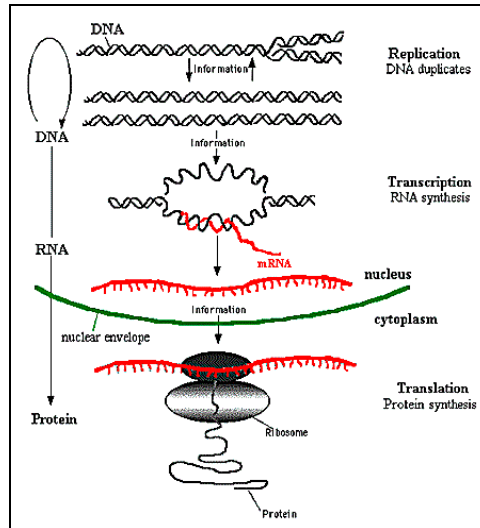


Fig. 4.5. Le dogme central de la génétique moléculaire

4.3. La transcription du message génétique

La transcription est un processus complexe, de synthèse d'une molécule d'ARN, en utilisant comme matrice l'un des deux brins d'ADN, toujours le même, à cause de l'antiparallélisme des brins de l'ADN.

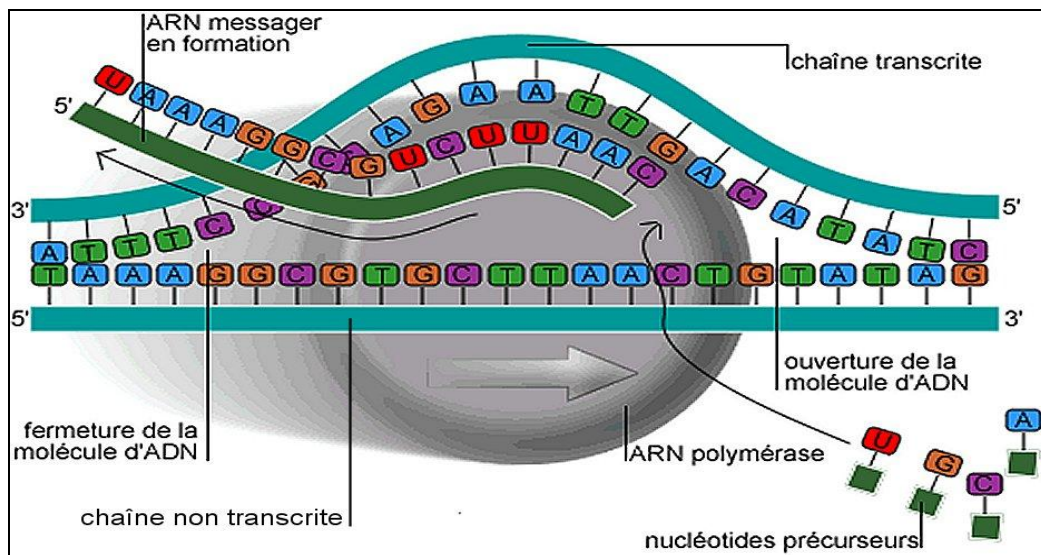


Fig. 4.6. La transcription

La synthèse est réalisée selon la complémentarité des bases azotées de l'ADN avec l'ARNm, ainsi que le message génétique codé dans l'ADN utilisé comme matrice est copié (transcrit) par la synthèse d'une molécule d'ARNm.

L'ARN polymérase (ARNpol)

- est une **molécule enzymatique** (ce n'est pas un organite visible au microscope) qui
- provoque localement l'**ouverture** de la double hélice d'ADN.
- C'est à son niveau que s'opère la synthèse de l'ARN car elle associe à chaque **désoxyribonucléotide** de la **chaîne transcrite** le **ribonucléotide complémentaire** (A à T), (C à G), (G à C) et (U à A).

Chaque **gène** est précédé d'une séquence **promoteur**, qui permet la **fixation de l'ARN polymérase** et indique le **brin à transcrire** ainsi que le **début de la zone à transcrire**.

L'ARNpol progresse ensuite le long de l'**ADN** jusqu'à ce qu'elle rencontre un **site de terminaison**.

Elle se détache alors de l'ADN et **libère l'ARN formé**.

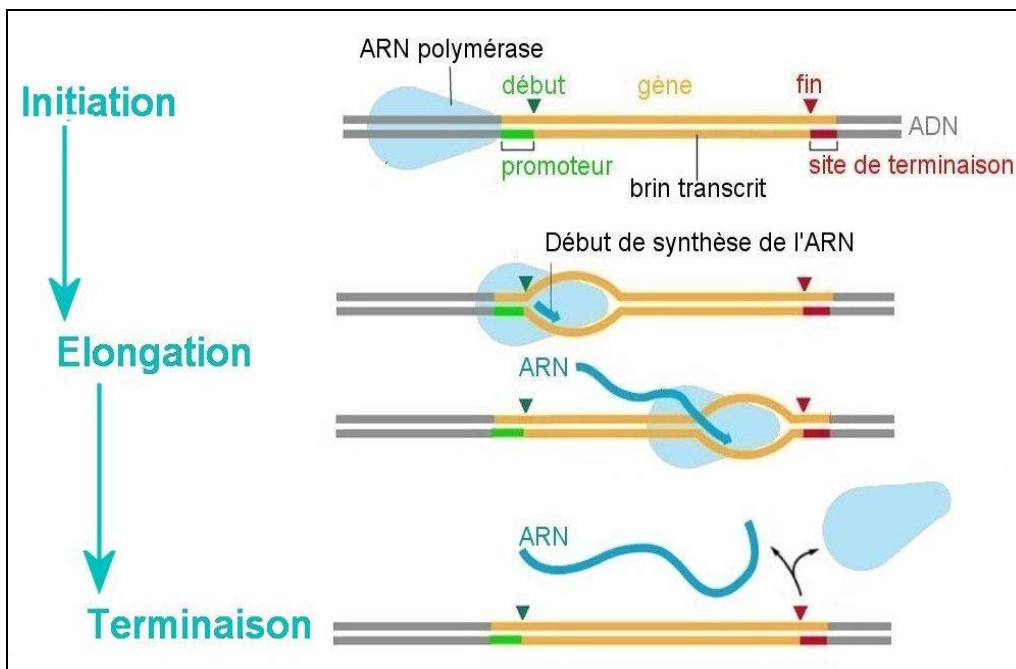


Fig. 4.7. La transcription de l'ARN.

4.4. La traduction des messages génétiques

La traduction et synthèse des protéines ont lieu dans ribosomes. Ils sont les producteurs de la biosynthèse des protéines cellulaires.

La traduction (Fig 4.9.) représente la traduction des codons de l'ARNm (codons transcrits de l'ADN) par les anticodons ARNt, ainsi que l'information codée par l'alphabet du code génétique est convertie dans un alphabet de 20 aminoacides.

Les **ribosomes** sont

- des **organites** cytoplasmiques globuleux et
- de petite taille (20-30 nm de diamètre) mais visibles au **ME**.
- Ils permettent la synthèse d'un **polypeptide** à partir de l'information génétique portée par l'ARNm.

La longueur du polypeptide est

- plus courte au début de la région traduite et
- plus longue vers la fin.

Plusieurs ribosomes peuvent se succéder en même temps sur même molécule d'ARNm, l'ensemble forme alors un **polysome**.

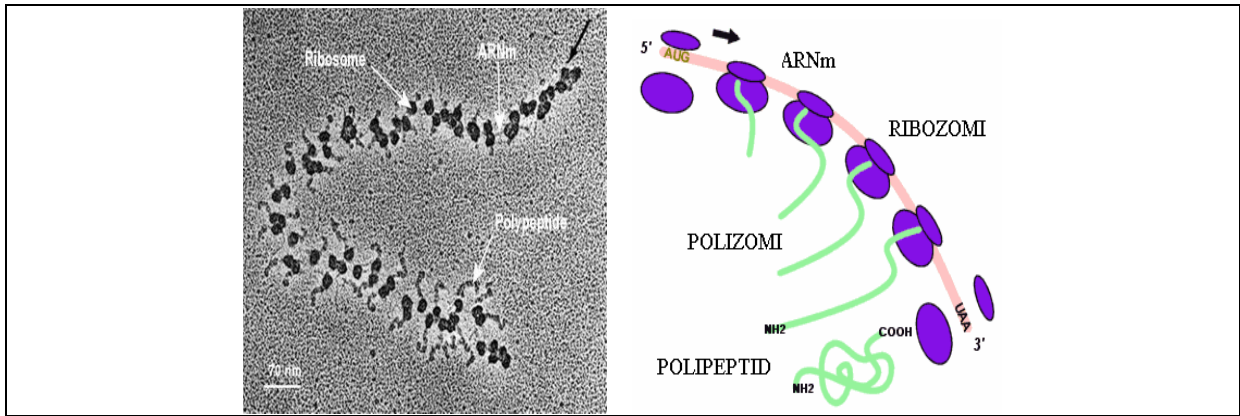


Fig. 4.8. Les ribosomes et les polysomes

Les étapes de la traduction

1. L'initiation

Les ribosomes se fixent sur l'ARNm au niveau du **codon d'initiation** (AUG), puis progressent le long de la molécule. Au ribosome pour chaque codon rencontré (AUG)(GAC), est associé l'acide aminé correspondant dans le code génétique. Ensuite, la liaison chimique entre cet acide aminé et l'acide aminé précédent est établie.

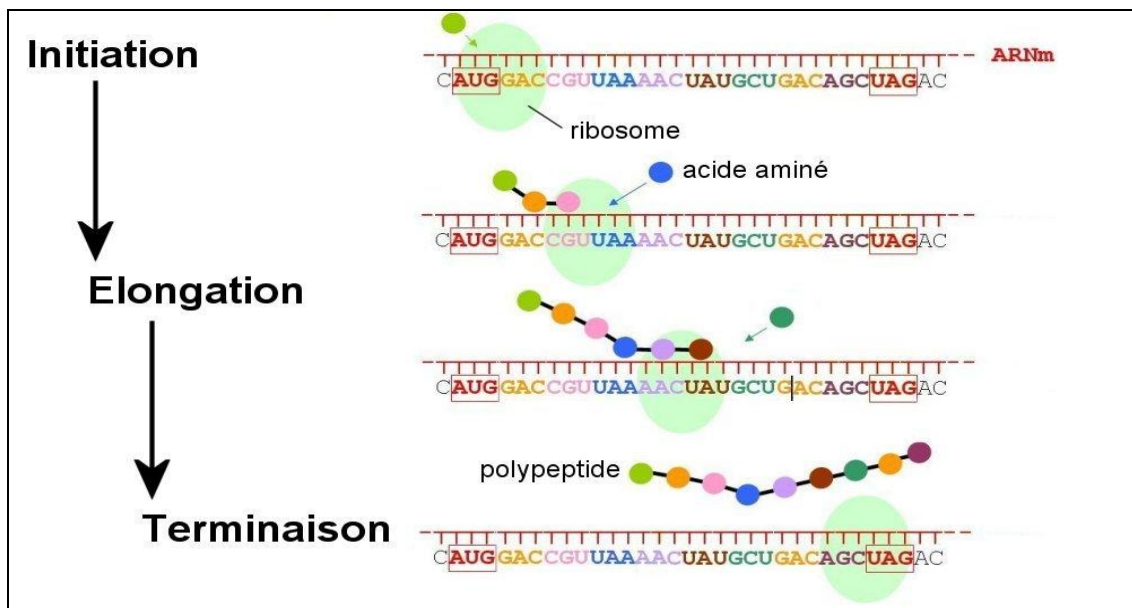


Fig. 4.9. Les étapes de la traduction

2. L'élongation

Le ribosome progresse le long de l'ARNm. À chaque codon rencontré il recrute un nouvel **acide aminé** selon le **code génétique** et l'associe par **liaison forte** à l'acide aminé précédemment recruté.

3. La terminaison

Parvenus à un **codon stop UAG**, le ribosome se sépare de l'ARNm et libère le **polypeptide** obtenu. La séquence de **polypeptide** reflète de la succession de codons de l'ARN. L'ARN est lui-même image de la séquence d'ADN qui a servi de matrice à sa synthèse.

4.5. Le code génétique

Problème

Il existe 20 acides aminés et seulement quatre nucléotides différents.

Combien faut-il de nucléotides au minimum pour désigner un acide aminé ?

Nombre de nucléotides pour désigner un acide aminé: calcul

Si un nucléotide désigne un acide aminé on a alors $4^1 = 4$ acides aminés possibles.

Si deux nucléotides désignent un acide aminé on a alors $4^2 = 16$ acides aminés possibles.

Si trois nucléotides désignent un acide aminé on a alors $4^3 = 64$ acides aminés possibles.

Puisqu'il y a 64 combinaisons de trois nucléotides parmi quatre pour seulement 20 acides aminés, plusieurs combinaisons correspondent au même acide aminé.

F. Crick et ses collaborateurs ont établi que trois nucléotides adjacents constituent un codon (*triplet*), qui est une unité du code génétique, pour spécifier un aminoacide pour la synthèse des protéines.

Le terme de code génétique comprend le système de correspondance entre les codons (chaque codon comprend 3 nucléotides adjacents de l'ADN) et les aminoacides de la structure des protéines. En d'autres termes, le code génétique est une forme de stockage et de conservation de l'information génétique, un véritable dictionnaire bilingue dans lequel les lettres-les quatre types de nucléotides: A, T, C, G, sous la forme de mots (codons), sont utilisés pour spécifier (régler) les aminoacides dans les protéines. Chaque codon est strictement spécifique (Fig. 4.10.).

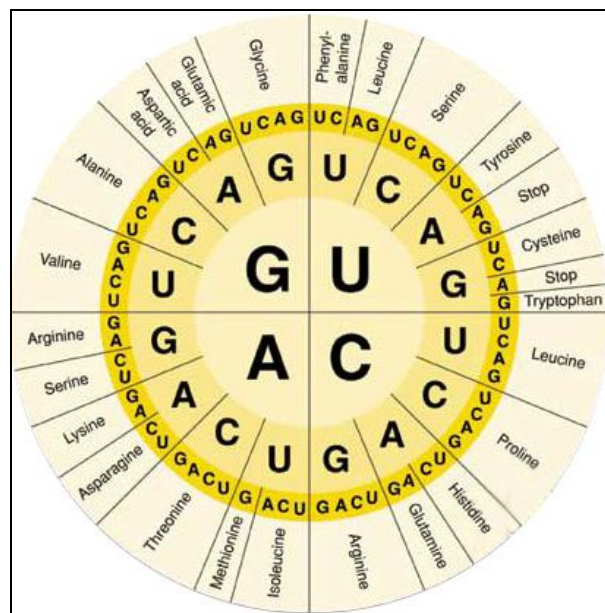


Fig. 4.10. La correspondance entre les triplets de bases azotées (codons) et les aminoacides

Il y a 64 types de codons pour spécifier les 20 aminoacides, un aminoacide peut être spécifié par plusieurs codons (également appelés *codons synonymes*).

Le code génétique

		Deuxième nucléotide								
		U		C		A		G		
Premier nucléotide	U	UUU	phényl-alanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	Troisième nucléotide
		UUC		UCC		UAC		UGC		
		UUA	leucine	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	
	UUG	UCG		UAG	UGG	tryptophane				
	C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	
		CUC		CCC		CAC		CGC		
		CUA		CCA		CAA	CGA			
		CUG		CCG		CAG	CGG			
	A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	
		AUC		ACC		AAC		AGC		
		AUA		ACA		AAA	AGA			
		AUG	ACG	AAG		AGG	arginine			
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine		
	GUC		GCC		GAC		GGC			
	GUA		GCA		GAA	GGA				
	GUG		GCG		GAG	GGG				
			GAG		glutamique	GGG				

Fig. 4.11. Le code génétique

Début et fin de la traduction de quelques polypeptides

Toutes les séquences codantes d'ARNm commencent par le même **codon AUG**, qui code la méthionine (Met). C'est le **codon d'initiation**.

Toutes les séquences codantes d'ARNm finissent par un **codon stop (UAA, UAG ou UGA)** qui ne code aucun acide aminé.

Le code génétique (Fig 4.11., Fig 4.12) présent les propriétés suivantes:

- est *triple*; un codon représente un acide aminé; 61 des 64 codons ont une signification et codent pour AA, et les autres 3 codons arrêtent la «lecture» du code;
- est *dégénérée*: certains codons qui ont la même signification sont synonymes, indiquant le même type d'acide aminé;
- n'est pas superposé: cette caractéristique signifie que deux codons successifs n'ont pas un nucléotide commun;
- est inscrit *sans «virgules»*, les codons étant séparés entre eux (il n'y a pas de structures nucléotidiques qui les séparent);
- est *sans ambiguïté*; à ce titre, un codon donné spécifie un acide aminé unique, toujours le même;
- est *inscrit et lu de manière linéaire*; une éventuelle perte de nucléotides déterminera la lecture erronée de la mutation, causant la synthèse des protéines pathologiques dans le «frame-shift»;
- dans un codon, les deux premiers nucléotides jouent un rôle important, le troisième peut être changé sans perturber la synthèse et la structure de la protéine;
- est *universel*, ce qui signifie que les acides aminés sont précisés par les mêmes types de codons, pour toutes les espèces.

	AGA										UUA					AGC					
	AGG										UUG					AGU					
GCA	CGA							GGA			CUA			CCA	UCA	ACA				GUA	
GCC	CGC							GGC		AUA	CUC			CCC	UCC	ACC				GUC	UAA
GCG	CGG	GAC	AAC	UGC	GAA	CAA	GGG	CAC	AUC	CUG	AAA		UUC	CCG	UCG	ACG			UAC	GUG	UAG
GCU	CGU	GAU	AAU	UGU	GAG	CAG	GGU	CAU	AUU	CUU	AAG	AUG	UUU	CCU	UCU	ACU	UGG	UAU	GUU	UGA	
Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop	
A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V		

Fig. 4.12. Le code génétique

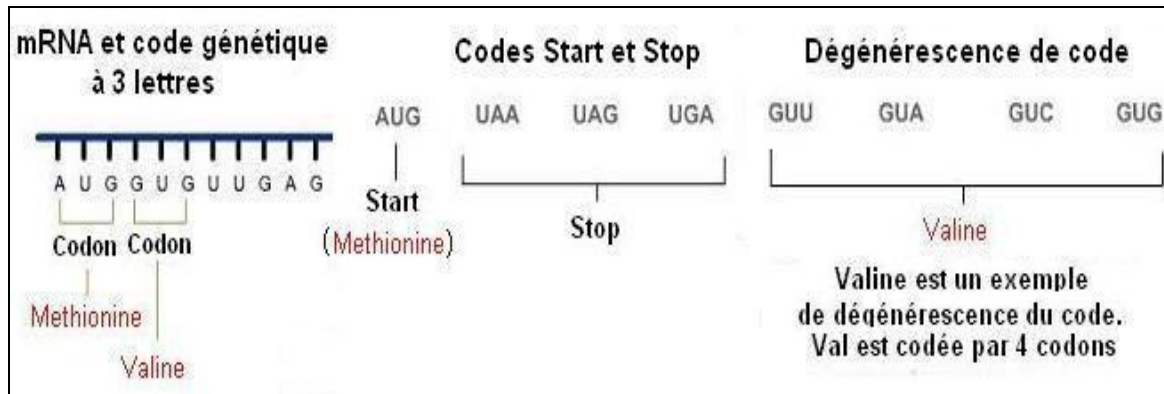


Fig. 4.13. Les propriétés de code génétique

4.6. La base génétique de la synthèse et de la structure des protéines

La synthèse des protéines (le mode de séquençage d'acides aminés, leur position) est dictée par l'information codée dans l'ADN; la structure de chaque protéine, en particulier la structure primaire, assure une fonction spécifique pour la protéine.

Toute modification du séquençage d'un ou plusieurs acides aminés implique des changements dans la structure des protéines, accompagnés des modifications de la fonctionnalité, très sérieusement exprimé phénotypiquement.

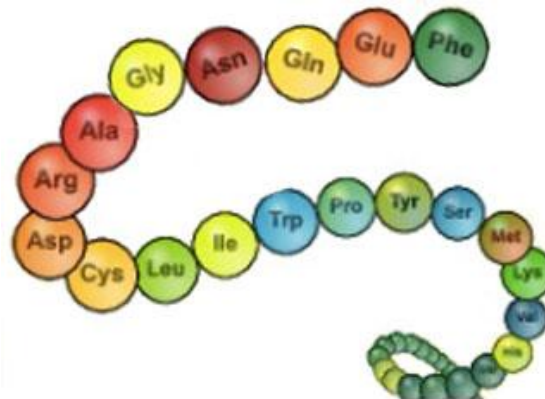


Fig. 4.14. La séquence des acides aminés dans la protéine

Tous les caractères phénotypiques de chaque organisme sont déterminés par le type de protéine, par le programme génétique; les protéines représentent le support biochimique des caractères phénotypiques.

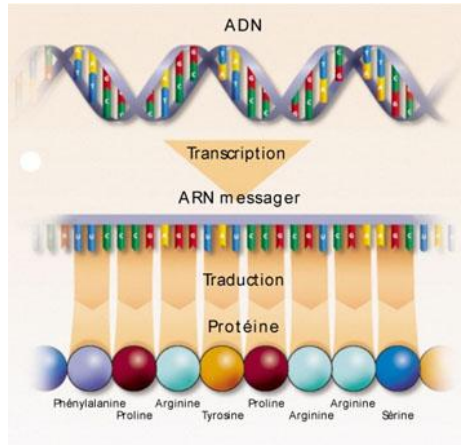


Fig. 4.15. Du gène a la protéine.

La relation gène – protéine

La relation directe entre **le gène et la protéine** est évidente dans toutes **les maladies moléculaires**, qui sont communs dans la pathologie humaine.

L'exemple le plus connu est celui des **hémoglobinopathies humaines**.

Dans la pathologie humaine, on connaît certaines des hémoglobinopathies, comme résultat d'une mutation des gènes qui spécifie les chaînes de globine.

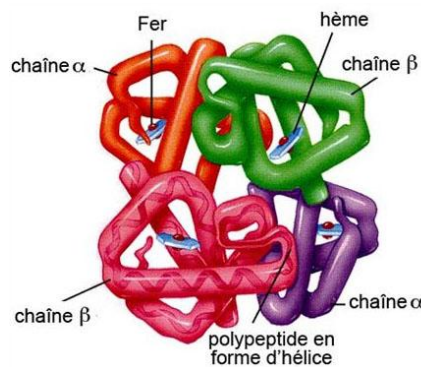


Fig. 4.16. L'hémoglobine, un transporteur d'oxygène, a une structure quaternaire, composée de quatre sous-unités (2 + 2)

En hémoglobinopathie S (*la drépanocytose, anémie falciforme*), la mutation ponctuelle du gène bêta en position 6 de la chaîne bêta-globine produit la substitution de l'acide glutamique avec la valine. Cette substitution modifie profondément la fonction de l'Hb et la morphologie érythrocytaire, puisqu'ils se forment en «lambeaux» et ont fortement la tendance à l'hémolyse. Ensuite, l'anémie sévère et d'autres troubles cliniques s'installent.

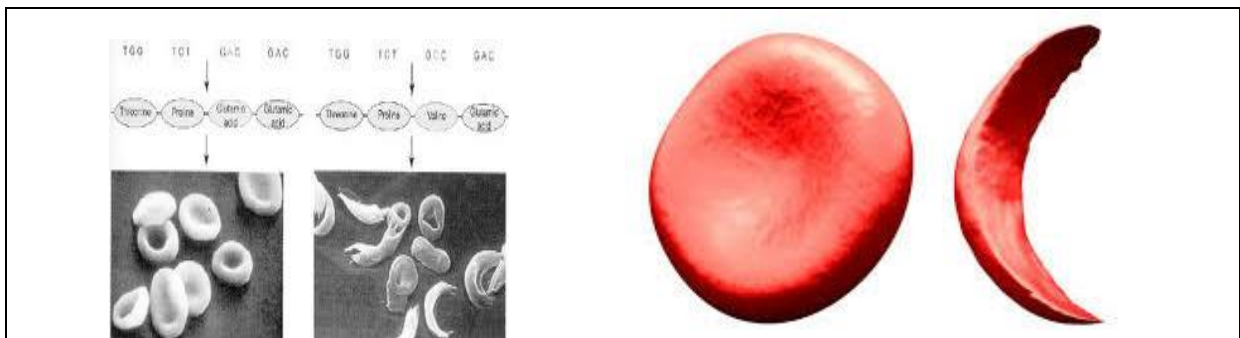


Fig. 4.17. Hémoglobinopathie S (*la drépanocytose, anémie falciforme*)

4.7. La base chromosomique de l'hérédité

Les nucléotides sont associés à diverses protéines qui maintiennent la structure des chromosomes, composés de l'ADN des protéines (histones et protéines non-histones).

Le nombre et la morphologie des chromosomes sont caractéristiques pour chaque espèce.

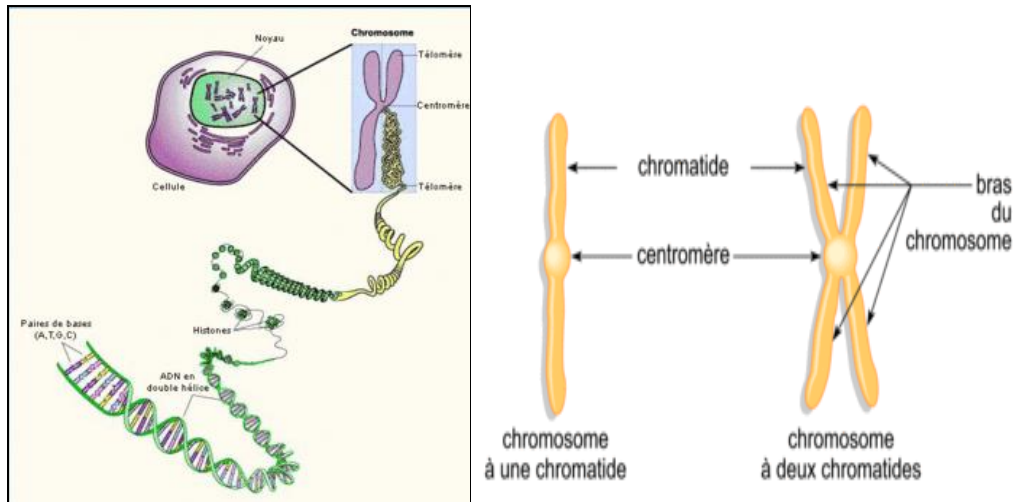


Fig. 4.18. Chromosomes et chromatine

L'organisation du matériel chromosomique est différente pendant l'interphase et la division.

Les chromosomes (4.15.) (dans la division) et la chromatine (pendant l'interphase) sont deux formes morphologiques réversibles du même matériel nucléaire chromosomique.

Matériel nucléaire = chromosomes \longleftrightarrow **chromatine**
(pendant la division) (pendant l'interphase)



Fig. 4.19. Le matériel nucléaire

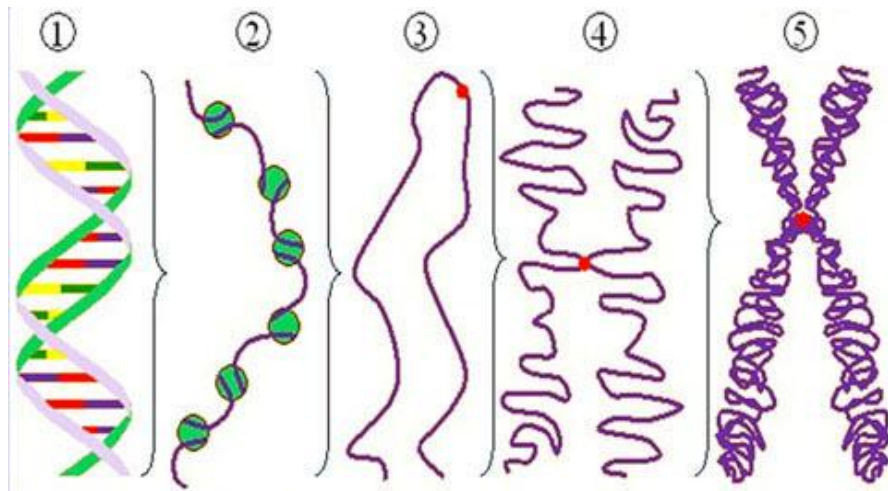


Fig. 4.20. Différents niveaux de condensation de l'ADN.

Différents niveaux de condensation de l'ADN.

1. d'une molécule d'ADN avec le double brin.
2. Brin de chromatine est composé avec ADN et histones.
3. Chromosome au cours de l'interphase avec centromère.
4. Chromosome condensé au cours de la prophase.
5. Deux copies de molécules d'ADN sont présentes
6. Chromosomes au cours de la métaphase

Succession d'enroulements qui caractérisent la molécule d'ADN au niveau des chromosomes

1. la double hélice classique
2. l'hélice s'enroule autour des histones, molécules chargées positivement pour former un nucléosome
3. les nucléosomes se regroupent en s'enroulant sous forme de fibres de 30 nm.
4. chacune de ces fibres s'enroulent sous forme de spirale (environ 50 fibres).
5. les spirales se regroupent sous forme de mini-bandes visibles en microscopie optique et qui comportent environ 18 spirales ou plus d'un million de paires de base. Chaque chromosome comporte environ un million de mini-bandes.

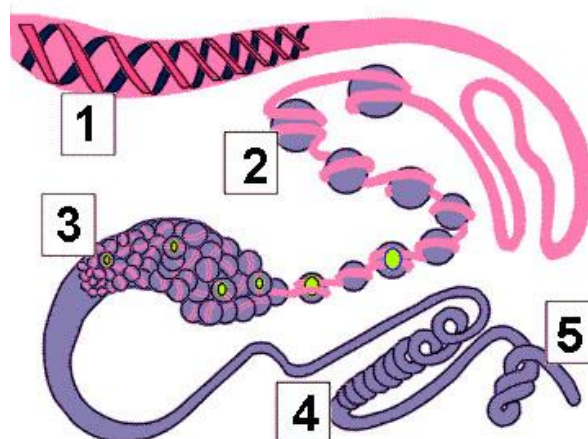


Fig. 4.21. La séquence d'enroulements que subit la molécule d'ADN pour former des chromosomes

Le matériel nucléé aire chromosomique

La chromatine nucléaire représente la conglomération des filaments nucléotidique-histone de l'interphase lorsque les chromosomes ne sont pas en spirale et sont invisible au microscope.

En termes d'organisation, de fonction et de coloration, le matériel nucléaire chromosomique est sous deux formes:

- Euchromatine
- Hétérochromatine.

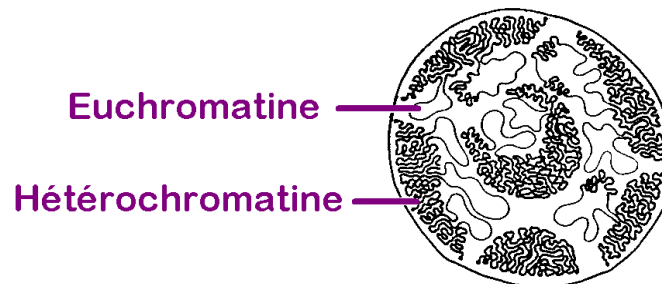


Fig. 4.22. L'euchromatine et l'hétérochromatine

L'**euchromatine** est la partie active de point de vue translative, car elle contient des gènes structurels comprenant d'ADN aux séquences uniques. Sa couleur est plus faible, mise en évidence dans la division, comme des bandes nettes.

L'**hétérochromatine** est la chromatine fortement condensé, d'une couleur intense dans l'interphase et dans la division (sur les chromosomes, dans les bandes de couleur intense). Elle est génétiquement moins actifs (principalement contenant de l'ADN répétitif avec des gènes réprimés) et a la caractéristique de se répliquer plus tard que l'euchromatine.

Sont classés comme suit:

- **Hétérochromatine constitutive**, situé dans certains zones chromosomiques, par exemple péricentromérique, sur les bras courts des chromosomes acrocentriques et les bras longs «q» des chromosomes 1, 9, 16 et Y.
- **Hétérochromatine facultative**, représenté par la chromatine sexuelle X et des zones inactivées sur l'un des deux chromosomes X chez les femelles; elle peut être mis en évidence en interphase comme le corpuscule de Barr.

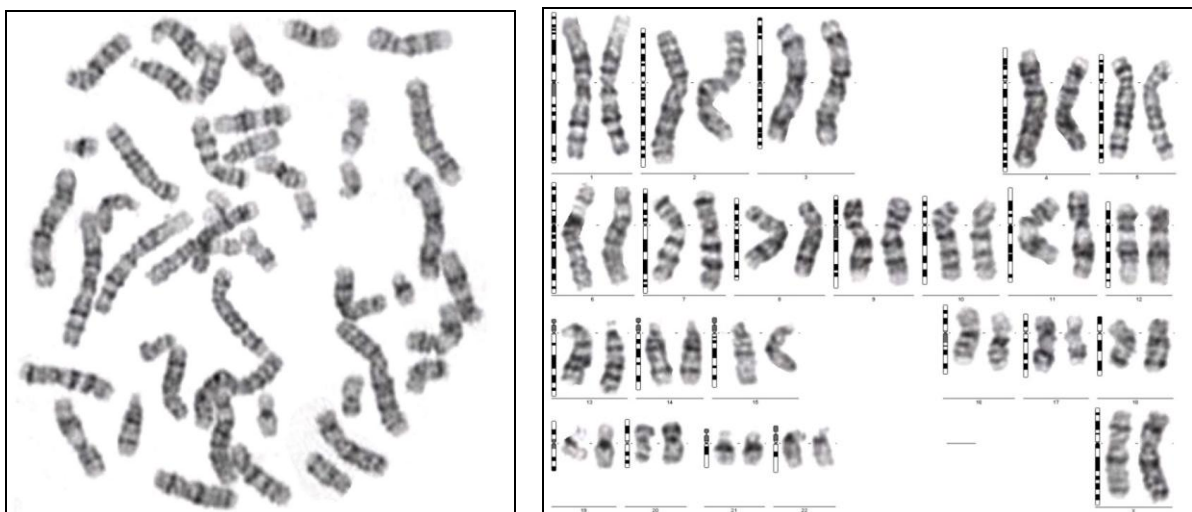


Fig. 4.23. Des chromosomes humains en métaphase et caryotype (Collection Dr. Gug)

Chapitre 5

LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE

Dr. Cristina Gug

1. Les recombinaisons génétiques

La "recombinaison" génétique désigne tout processus permettant d'obtenir un assemblage nouveau d'informations génétiques à partir d'ensembles différents. On distingue 2 types de recombinaison méiotique (recombinaison produite lors de la méiose).

- recombinaison INTERchromosomique: répartition aléatoire des chromosomes homologues dans les cellules filles lors de la première division méiotique.
- recombinaison INTRAchromosomique: recombinaison issue de crossing-over.

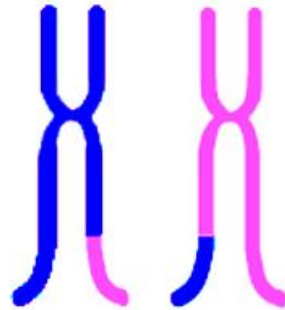


Fig. 5.1. Le crossing-over

A la fin de la prophase I, chaque chromosome aura des segments d'origine maternelle et paternelle.

Le nombre de recombinaisons dépend de la taille des chromosomes et du sexe:

- 5-6 pour les gros chromosomes
- 1-2 pour les petits chromosomes.

Le nombre de recombinaisons intrachromosomiques est

- plus élevée dans l'ovogenèse, estimée à 70-75 recombinaison / cellule,
- par rapport à 40-45 recombinaison / cellule dans la spermatogenèse.

Délétions et duplications provoquées lors de la recombinaison génétique

Ex: hémoglobinopathie de Lepore dans laquelle par un croisement illégitime, une partie du gène delta est attachée au gène bêta. Par conséquent, les chaînes bêta-globines présenteront des séquences d'acides aminés mixtes «delta - bêta», ce qui conduira, selon la durée de l'échange, à des perturbations plus ou moins importantes de la fonction de l'hémoglobine.

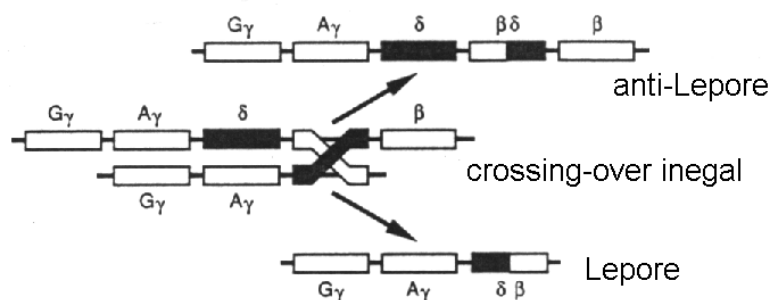


Fig. 5.2. Hémoglobinopathie de Lepore avec les chaînes bêta-globines mixtes «delta - bêta»

1.1. Recombinaison pendant la mitose

Le phénomène de crossing-over peut également avoir lieu en mitose, entre chromatides sœurs, appelé "échange de chromatides sœurs".

La fréquence de ce type de croisement augmente sous l'action de mutagènes; Il est utilisé pour tester les effets mutagènes possibles de diverses substances.



Fig. 5.3. "Échange de chromatides sœurs".

1.2. Recombinaison génomique

La recombinaison génomique est réalisée en fusionnant le génome maternel avec le génome paternel pendant la fécondation.

Il existe deux types de mariage

Parmi les individus génétiquement différents (non apparentés), les gamètes participant à la fécondation ont entre eux une «dot héréditaire» différente, de sorte que les descendants d'un couple sont génétiquement différents, assurant ainsi une hétérogénéité, une variabilité héréditaire.

Chez les individus d'un couple apparenté (parents par le sang), le degré de variabilité est réduit, augmentant le risque de récurrence de maladies récessives (risque de rencontrer 2 hétérozygotes pour le même type de gène récessif). Le mécanisme de production de CO lors de la mitose n'est pas entièrement connu

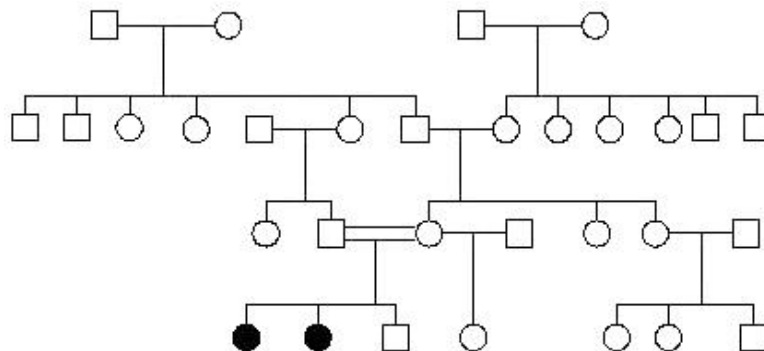


Fig. 5.4. Mariage consanguin

1.3. Recombinaison in vitro par ligation

En plus de la recombinaison méiotique, il peut y avoir de la recombinaison in vitro par ligation, de molécules d'ADN de deux origines différentes, (intégration d'un prophage). ou in vivo entre le génome d'une cellule et un fragment d'ADN reçu par transformation.

Les mécanismes de recombinaison in vivo mettent en jeu des enzymes qui exigent l'appariement des molécules d'ADN qui vont recombiner. Elles doivent donc présenter de l'homologie.

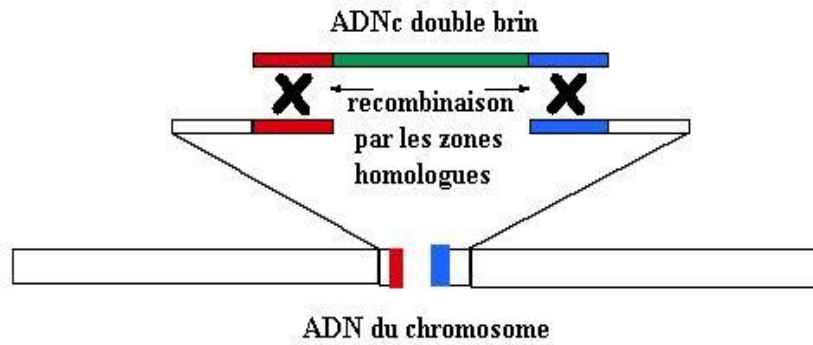


Fig. 5.5. Recombinaison in vivo entre le génome et un fragment d'ADN par appariement de régions homologues.

2. Bases moléculaires des mutations

Le terme «**mutation**» désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome. C'est une connotation pathologique à ce terme de «mutation».

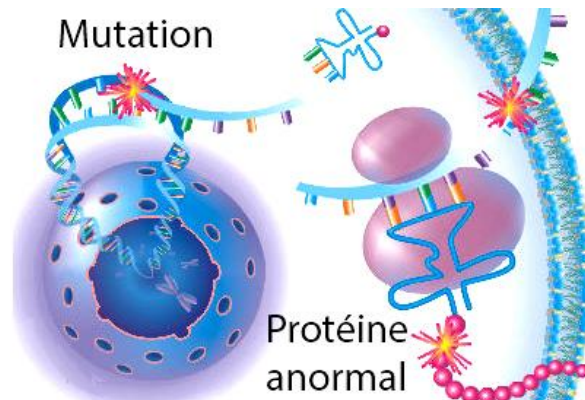


Fig. 5.6. La mutation

Mais les variations non pathogènes de l'ADN = appelées «**polymorphismes**» sont par définition également des mutations.

Les mutations sont

- le moteur de l'évolution, et
- source de la diversité entre individus.
- à l'origine des maladies génétiques monogéniques et
- à l'origine des prédispositions génétiques aux maladies polyfactorielles.

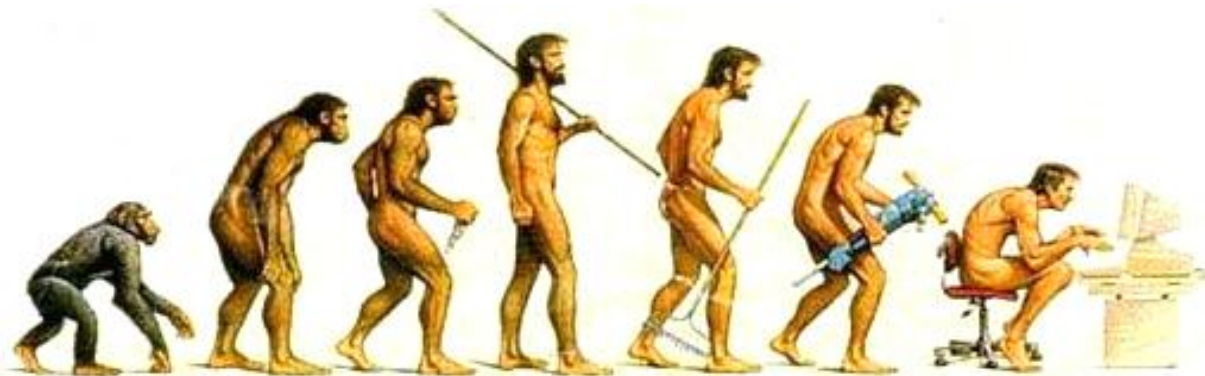


Fig. 5.7. L'évolution des espèces

La **sélection naturelle** est l'un des mécanismes qui causent l'évolution des espèces. Le caractère pathogène d'une mutation pourra être précisé en parlant de «mutation délétère» ou «mutation pathogène».

La conséquence de toute mutation dépend de son effet fonctionnel, qui peut être

- neutre,
- conduire à l'amélioration d'une fonction (diversité, évolution) ou
- à l'altération d'une fonction (effet pathogène).

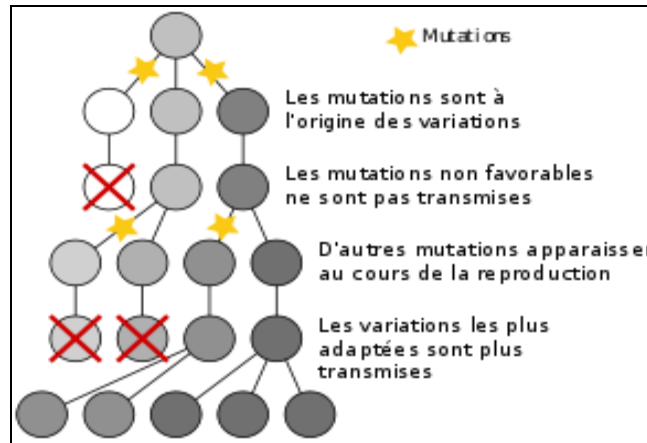


Fig. 5.8. La sélection naturelle

Dans une cellule vivante, l'ADN est en permanence exposé à différents types d'agression pouvant conduire à l'apparition de mutations.

Il s'agit essentiellement d'agressions

- «exogènes » (radiations et agents génotoxiques de l'environnement),
- d'agressions endogènes
- radicaux libres,
- d'erreurs de réplication et
- d'accidents de recombinaison.

La cellule possède une machinerie de réparation, qui corrige la plupart des anomalies. Mais un échappement au système de réparation est possible: c'est l'origine des mutations.

2.1. Mutations acquises

Une mutation apparue dans une cellule somatique d'un tissu est appelée «mutation somatique» ou «mutation acquise», puisqu'elle n'était pas présente initialement dans le génome de la cellule.

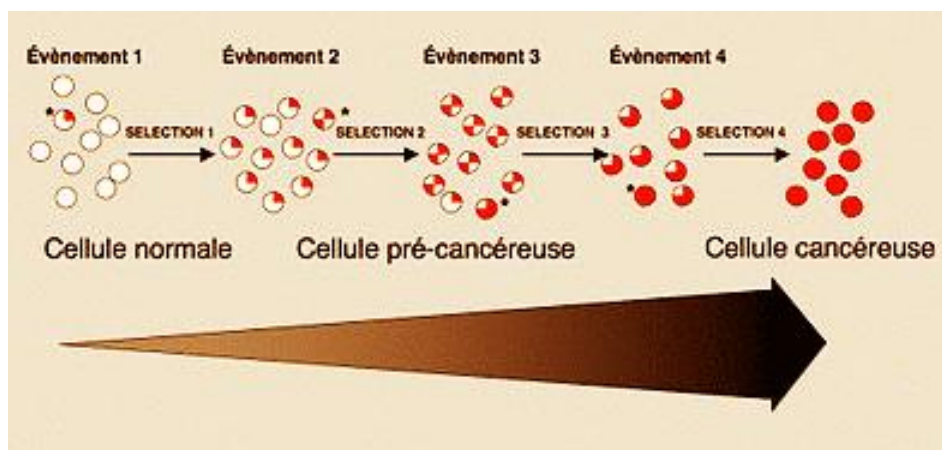


Fig. 5.9. Mutations acquises

Les mutations somatiques peuvent être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de cette mutation,

- ne touchant qu'un seul ou quelques tissus,
- mais ne sont en revanche pas transmissibles à la descendance.

Les mutations somatiques pathogènes sont notamment impliquées dans la formation de *cellules tumorales*.

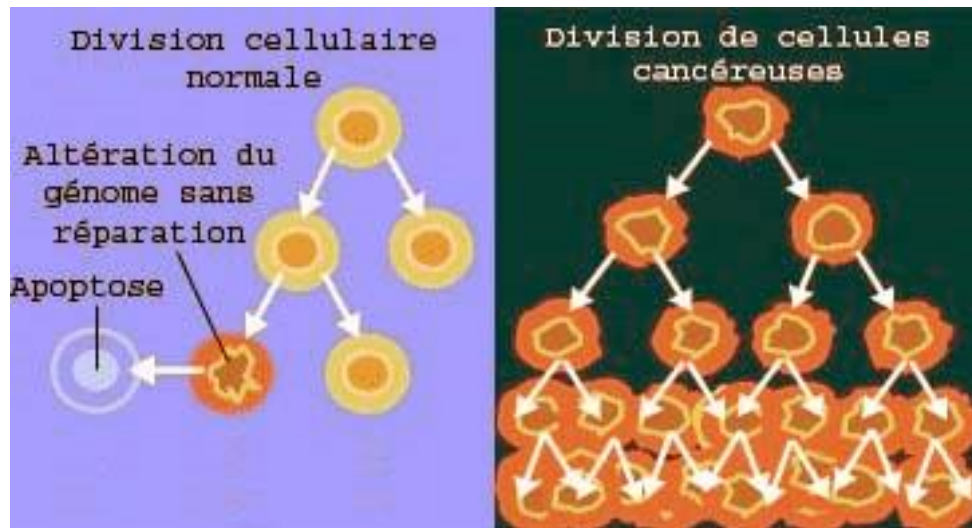


Fig. 5.10. La division cellulaire

2.2. Mutations constitutionnelles

Lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation (soit nouvellement apparue, soit transmise de génération en génération), ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue), on parle de «mutation constitutionnelle». Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissible à la descendance. Toute mutation nouvellement apparue est aussi appelée mutation «**de novo**» ou «**néomutation**». Certaines mutations surviennent lors de la méiose dans une cellule germinale, au niveau d'un gamète parental, et sont appelées «mutations germinales». Les mutations germinales seront donc forcément présentes de façon «constitutionnelle» chez l'individu issu de ce gamète, qui sera donc porteur d'une mutation «de novo» ou «néomutation», non présente dans les cellules somatiques du parent qui lui a transmis cette mutation.

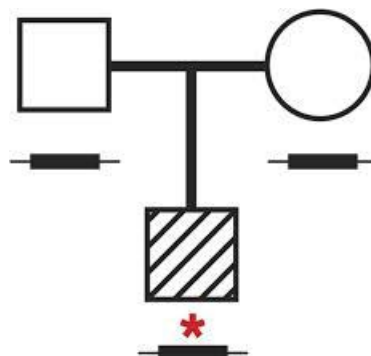


Fig. 5.11. La mutation «de novo»

Les mutations constitutionnelles pathogènes, «**de novo**» ou transmises de génération en génération, sont à l'origine des maladies génétiques monogéniques et des maladies génétiques chromosomiques.

2.3. Polymorphismes du génome

Les «**Polymorphismes**» sont:

- les variations non pathogènes du génome
- la base de la diversité entre les individus.

Leur fréquence dans la population (>1% par définition).

Un Polymorphisme est une mutation et peut se situer en région codante ou non codante

Différents types de Polymorphisme ont été caractérisés, parmi lesquels les plus importants à retenir dans le contexte actuel sont:

- Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)
- Les CNVs (Copy Number Variations)
- Les polymorphismes de répétition

2.3.1. Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms):

Il s'agit de polymorphismes de substitution au niveau d'un nucléotide (variation de séquence ponctuelle). Les SNPs sont très nombreux (>107 par génome humain) et répartis dans tout le génome (environ 1 SNP tous les 300 pb). Les SNPs sont référencés dans la base de données dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>).

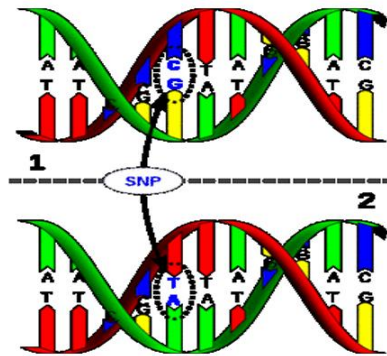


Fig. 5.12. Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

2.3.2. Les CNVs (Copy Number Variations)

Il s'agit de variation du nombre d'exemplaires contigus de grands segments génomiques (perte ou gain de fragments de quelques kb à plusieurs Mb). A ce jour, des CNVs ont été identifiés dans environ 15% du génome humain. Les CNVs sont référencés dans la base de données Database for Genomic Variants: (<http://projects.tcag.ca/variation/>)

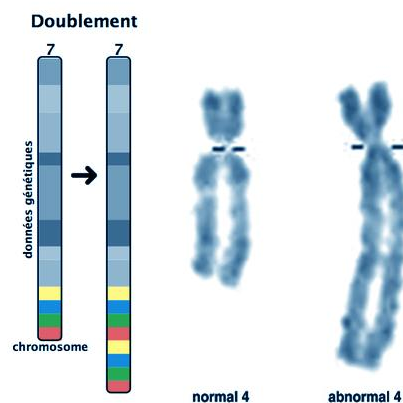


Fig. 5.13. Les CNVs Chromosome 4 profile **gain** des fragments (70 Mb)

Caryotype partiel de bandes R du chromosome 4 à partir de cellules trophoblastiques montrant du matériel supplémentaire sur le bras long d'un chromosome 4 (à droite) (a). Profil d'échange de colorant d'ADN du chromosome 4 à partir d'une analyse CGH basée sur un tableau montrant le gain (duplication) pour les oligonucléotides situés dans la région 4q22.2q32.3 pour le cas 1 (b) et le cas 2 (c).

2.3.3. Les polymorphismes de répétition

Il s'agit de séquences répétées en tandem de nombreuses fois, à partir de motifs de longueur variable (de quelques, à plusieurs centaines de paires de bases définissant en fonction de la taille les Microsatellites, Minisatellites, Satellites, et Mégasatellites).

2.4. Classification des lésions du genome

On distingue

- les anomalies à l'échelle du chromosome appelées macrolésions et
- les anomalies à l'échelle du gène, appelées microlésions.

Macrolésions du génome

Les anomalies chromosomiques sont classées en anomalies chromosomiques de nombre et anomalies chromosomiques de structure. Les anomalies de structure comportent différents types que nous n'allons pas détailler ici, par exemple les translocations, délétions, duplications de fragments chromosomiques, etc.

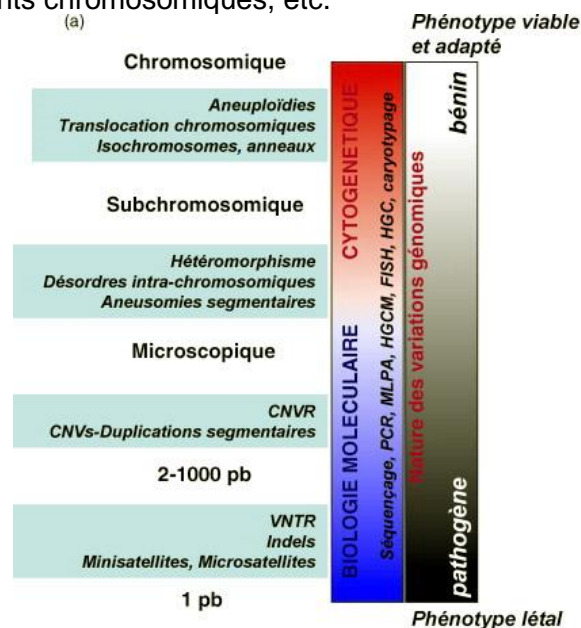


Fig. 5.14. Techniques cytogénétiques et techniques de biologie moléculaire

Techniques et phénotypes génétiques (a):

- schéma reliant la nature des variations génomiques aux technologies adaptées à la détection de ces variations et à leur terminologie
- CNV: variation en nombre de copies;
- les VNTR: séquences répétées en tandem

Taille des lésions et méthodes d'étude

A l'échelle du chromosome les anomalies sont recherchées par des approches qu'on appelle de génétique chromosomique (cytogénétique).

A l'échelle du gène, les anomalies sont recherchées par ce qu'on appelle les approches de génétique moléculaire. Entre les deux, des techniques de cytogénétique moléculaire peuvent être utilisées. Il y a donc une différence de résolution des techniques ; en cytogénétique, il est possible de détecter des anomalies de quelques millions de paires de

bases, alors qu'en génétique moléculaire, on recherchera des anomalies allant d'une seule paire de base à quelques milliers de paires de base. Il est à noter que le développement technologique actuel, et notamment les techniques d'analyses mutationnelles à haut débit, permettent de plus en plus d'élargir le champ de résolution.

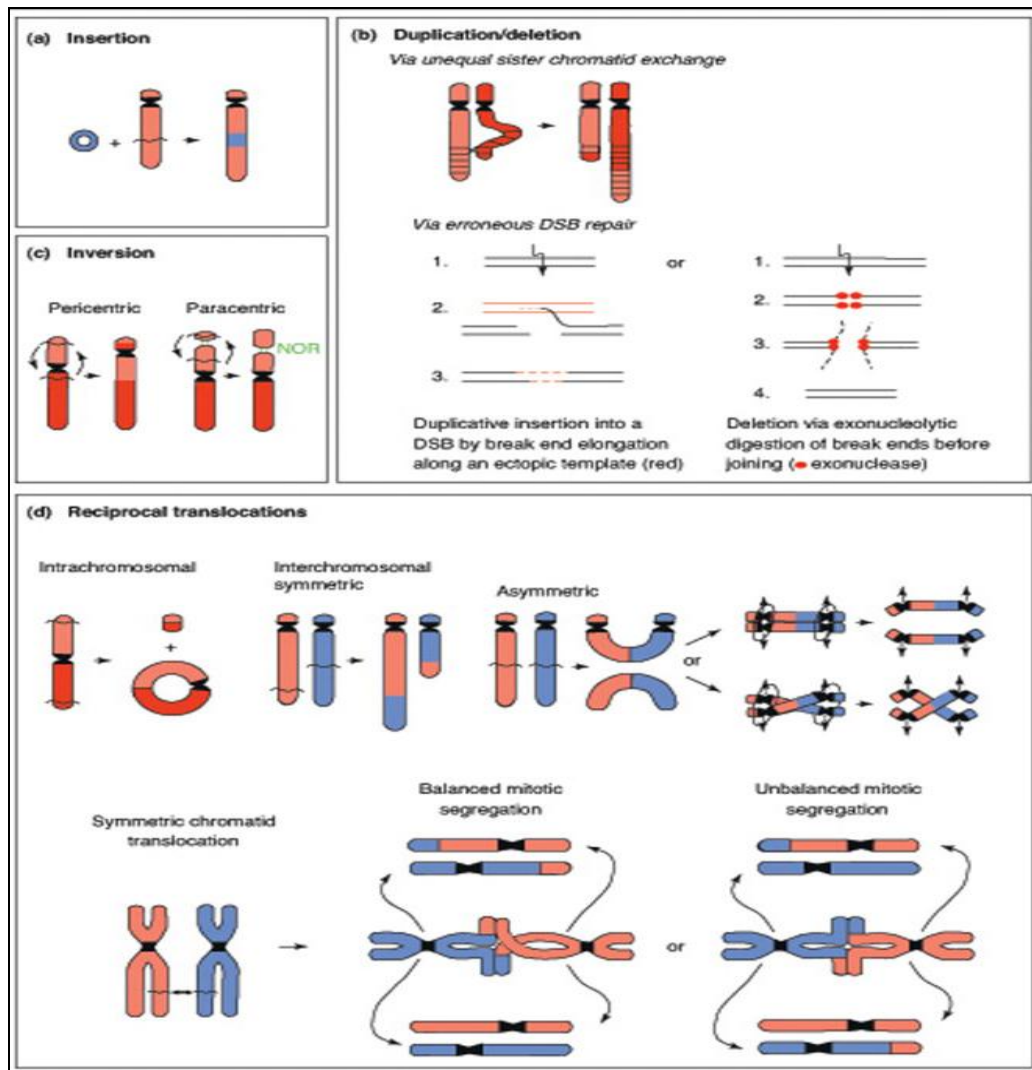


Fig. 5.15. Les anomalies chromosomiques de structure

2.4.1. Macrolésions du génome

Les anomalies chromosomiques sont classées en

- anomalies chromosomiques de nombre et
- anomalies chromosomiques de structure.

Les anomalies de structure comportent différents types, par ex

- les translocations,
- délétions,
- duplications de fragments chromosomiques

2.4.2. Microlésions du génome

A l'échelle du gène, les anomalies du génome sont surtout des substitutions appelées également mutations ponctuelles qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre. Il peut également s'agir de l'insertion et/ou de la délétion de quelques nucléotides et parfois jusqu'à quelques dizaines ou centaines de nucléotides. Elles représentent environ 70% des mutations.

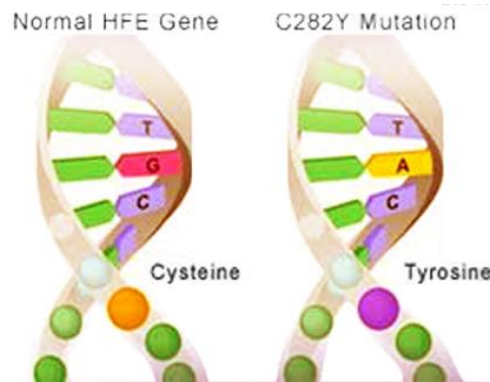


Fig. 5.16. La mutation ponctuelle dans la gène HFE

Généralités

Les microlésions du génome constituent des anomalies à l'échelle du gène, en séquence codante ou non codante. Il s'agit notamment:

- de substitutions, qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre
- d'insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides
- d'insertions et/ou délétions de quelques 10 aines à 100 aines de nucléotides
- de mutations instables

La multiplication d'une séquence donnée est appelé «**duplication**» (N=2) ou «**amplification**» (N>2).

Le terme «**mutation ponctuelle**» est utilisé habituellement pour les microlésions touchant un ou quelques nucléotides (substitutions, insertions et/ou délétions de un ou quelques nucléotides).

Les microlésions peuvent être

- constitutionnelles (notamment dans le cadre des maladies génétiques monogéniques) ou
- acquises (notamment impliquées dans la formation de cellules tumorales).

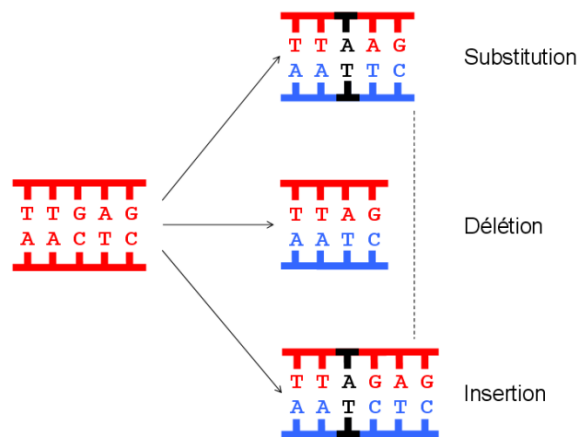


Fig. 5.17. Les mutations ponctuelles
(<http://raymond.rodriquez1.free.fr/Textes/1s12.htm>)

Les mutations ponctuelles sont des modifications de la séquence des nucléotides de l'ADN

- Substitution: remplacement d'une ou plusieurs paires de nucléotides par une ou plusieurs
- Déletion: perte d'une ou plusieurs paires de nucléotides
- Insertion: ajout d'une ou plusieurs paires de nucléotides

2.4.3. Mutation par erreur de réplication

L'activité de l'**ADN polymérase** peut entraîner des erreurs de réplication avec mise en place d'un nucléotide incorrect (1). (**G-C**)

Cela entraîne une **mutation (C-G)** lors de la réplication suivante (2) qui sera ensuite reproduite (3) au cours des cycles cellulaires successifs.

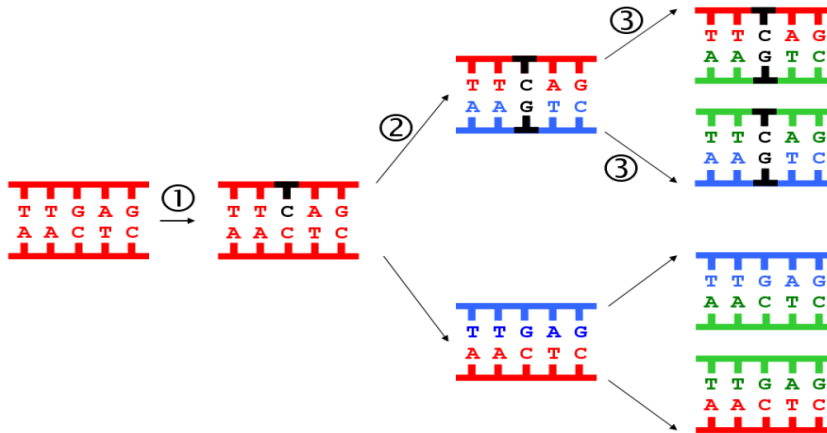


Fig. 5.18. Mutation par erreur de réplication

Les erreurs de réplication sont sans cause apparente et directement liées à une erreur de l'ADN polymérase.

Toutes les autres causes de mutation résultent d'accidents qui précèdent la modification de séquence des nucléotides.

Ces accidents peuvent résulter d'événements d'origine interne ou externe.

Glissement du brin néoformé

Le glissement des brins d'ADN survient dans des zones de l'ADN où les nucléotides sont répétés (a).

On parle de points chauds.

Si le brin néoformé glisse, il se forme une boucle d'un ou plusieurs nucléotides (b) qui provoque une insertion (c) au cycle cellulaire suivant.

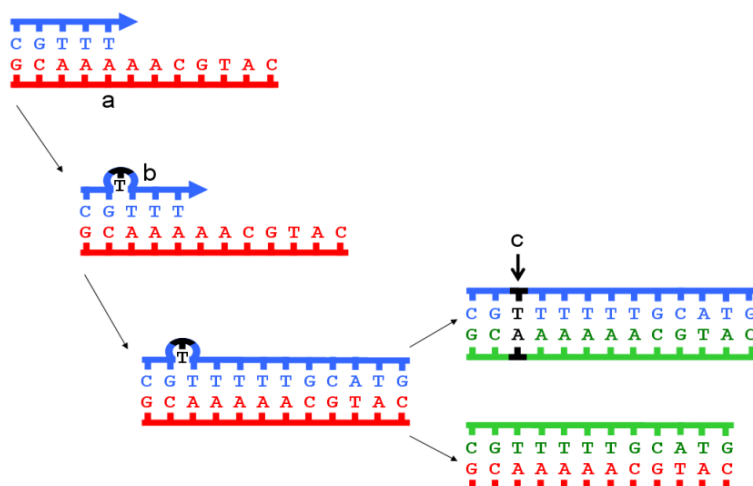


Fig. 5.19. Glissement du brin néoformé

Glissement du brin matrice

Si le **brin matrice** (a = brin transcrit) glisse, il se forme une boucle d'un ou plusieurs nucléotides (b) qui provoque une **délétion** (c) au cycle cellulaire suivant

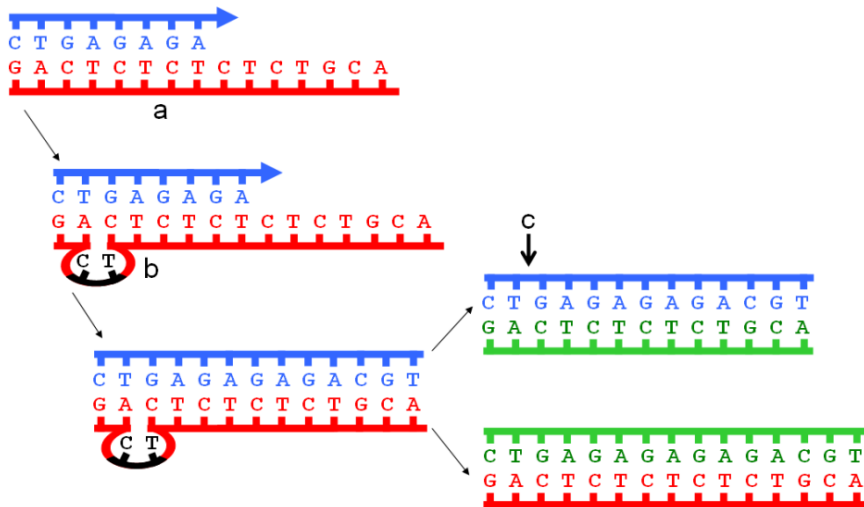


Fig. 5.20. Glissement du brin matrice

La fréquence des mutations est faible

La fréquence des mutations est liée d'une part à la taille du gène (plus sa séquence est longue plus la probabilité de mutation est grande) et, d'autre part, à l'existence dans le gène de séquences fortement mutagènes comme les points chauds (voir ci-dessus). Chez l'Homme cette fréquence varie entre 10^{-4} et 10^{-8} par gène et par génération, pour une valeur moyenne de 10^{-6} . (voir: www.inrp.fr mais cette valeur varie beaucoup selon les auteurs et selon le mode de calcul).

La position d'une mutation est aléatoire, elle peut se produire n'importe où et n'importe quand. Les agents mutagènes augmentent les fréquences des mutations.

2.4.5. Mutations instables

Plusieurs notions importantes sont rattachées aux mutations instables: les notions d'instabilité, de seuil, de prémutation et mutation complète, et d'anticipation.

Certaines régions du génome présentent des répétitions de motifs de séquence d'ADN. Il peut s'agir de motifs dinucléotides, par exemple (TG) n , trinuécléotides (par exemple (CAG) n , tétranucléotides, etc.

Ces répétitions peuvent être instables, c'est-à-dire avoir une tendance importante à la modification du nombre de répétitions du motif de base, au cours du phénomène de réplication.

Elle survient surtout au cours de la réplication préméiotique (instabilité méiotique), donc lors de la transmission à la descendance. De plus, une instabilité mitotique peut exister. L'instabilité résulte d'un phénomène de dérapage réplicatif et peut concerner des régions codantes ou non codantes.

Le nombre des répétitions du motif de base est variable dans la population générale, mais se situe en dessous d'un seuil. En-dessous de ce seuil, la transmission de la répétition est stable de génération en génération. Par contre, au-delà de ce seuil, il y a instabilité et possibilité d'expansion du nombre de répétitions.

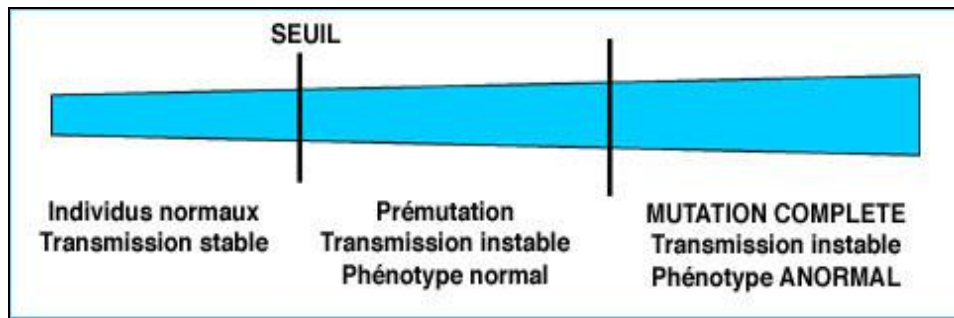


Fig. 5.21. Notion de seuil

Un nombre de répétitions modéré au dessus du seuil constitue une « **prémuation** », avec une tendance à l'expansion, mais habituellement sans effet pathogène (phénotype habituellement normal, mais des exceptions existent selon les pathologies). Lorsque le nombre de répétitions dépasse une valeur limite au-dessus du seuil, entraînant l'apparition de la pathologie, on parle de « **mutation complète** ».

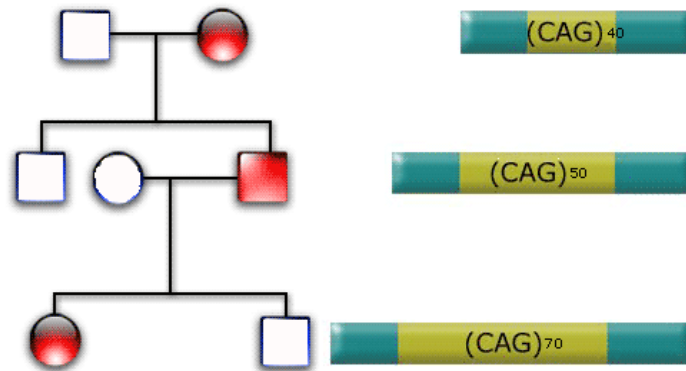


Fig. 5.22. Mutation par le nombre de répétitions (CAG) n in maladie de Huntington

Ex maladies: Dystrophie myotonique est associée à un nombre accru de répétitions de CTG.

- Le nombre normal de répétitions: 1 - 49.
- L'état de prémuation est défini comme la présence de 50 - 99 répétitions,
- Les personnes touchées ont plus de 100 répétitions.

La particularité de la maladie est représentée par l'apparition d'une dystrophie myotonique congénitale (forme sévère, souvent incompatible avec la vie) chez les nouveau-nés qui héritent de la maladie de la mère, un phénomène qui n'est pas observé si la maladie est héritée du père. Les malades ont 1000-2000 répétitions de (CTG) n .

La multiplication d'une séquence donnée est appelé «**duplication**» ($N=2$) ou «**amplification**» ($N>2$).

Les mutations instables sont impliquées notamment dans la survenue de certaines maladies

- neurodégénératives et
- neuromusculaires.

On observe dans les maladies causées par des mutations instables un biais de transmission parentale des formes les plus sévères, et une augmentation au cours des générations successives du risque de développer la maladie, ou de la sévérité ou précocité des signes (phénomène «**d'anticipation**»).

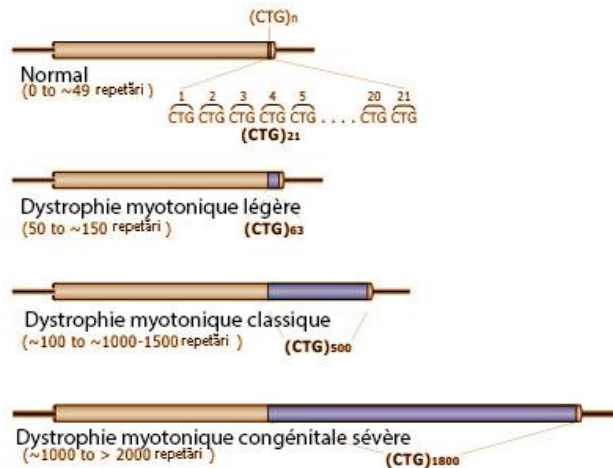


Fig. 5.23. Les répétitions (CTG)_n en dystrophie myotonique.

2.5. Les agents mutagènes

Les agents mutagènes augmentent la fréquence des mutations.

Les radiations électromagnétiques ont une énergie (évaluée en EV électrons-volts) qui est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde (comme la fréquence).

La fraction biologiquement active est constituée par les rayons ultraviolets, rayons X et rayons alfa, beta, gamma.

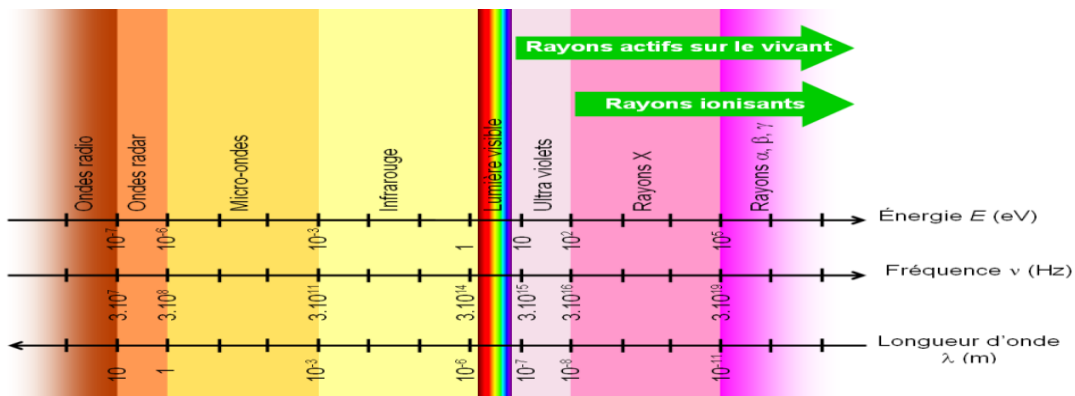


Fig. 5.24. Les radiations électromagnétiques

2.5.1. Effet des radiations ultraviolettes sur l'ADN

Les radiations UV A +B (UVB de 280 à 315 nm) (UVA de 315 à 400 nm) sont absorbées par certaines bases azotées (thymine et cytosine) quand elles sont répétées (1). Deux thymines (parfois des cytosines) consécutives sur le même brin d'ADN peuvent alors s'associer par liaison "forte" pour former un dimère (T-T) (2). Cela déforme l'ADN et perturbe l'activité de l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Il en résulte des mutations, des réarrangements chromosomiques voire un blocage de la division cellulaire.

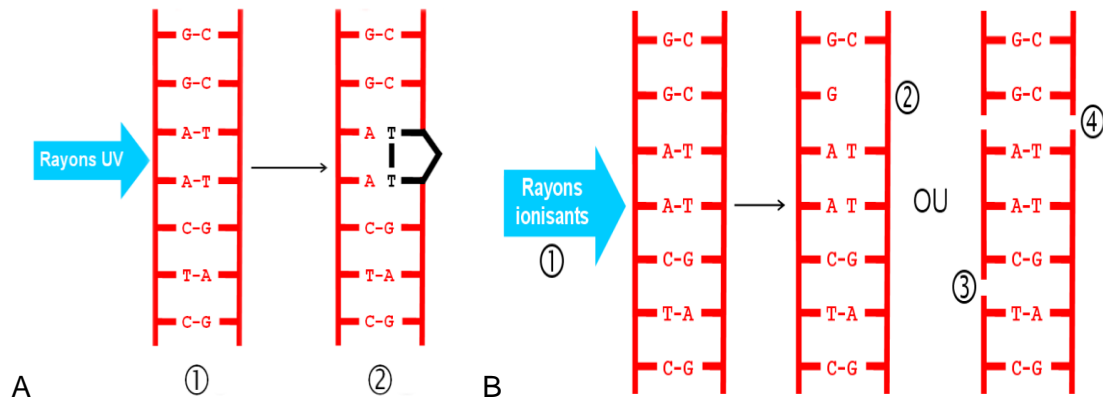


Fig. 5.25. Effets des radiations ionisantes sur l'ADN: (A) ultraviolettes et (B) ionisantes

2.5.2. Effets des radiations ionisantes sur l'ADN

Les **rayons X et gamma** (B1) sont assez énergétiques pour produire des **radicaux libres** (ions possédant électrons non appariés) chimiquement très réactifs notamment avec l'ADN ou peuvent agir par action directe sur l'ADN. Cela entraîne:

- des **altérations** ou **pertes** de bases (2);
- des **ruptures** dans l'un (3) ou les deux brins (4) qui peuvent conduire à des réarrangements, délétions, perte de fragments de chromosome, ou la mort de la cellule;

Il y a une relation entre la dose de rayonnement et le taux de mutations car l'effet des radiations est cumulatif.



Fig. 5.26. Pictogramme avertissant du danger d'un rayonnement ionisant

2.5.3. Certaines substances chimiques modifient la structure de l'ADN

Certaines substances chimiques, (A) altèrent la structure des bases azotées (1), ce qui empêche un appariement correct lors de la réplication (2). Il en résulte une modification de l'information génétique qui se reproduit au cours des cycles cellulaires suivants (2 et 3).

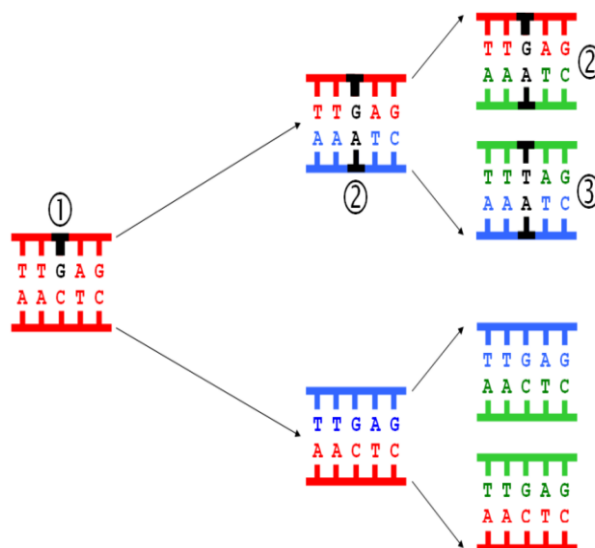


Fig. 5.27. Substances chimiques qui altèrent la structure des bases azotées

2.5.4. Les analogues des bases (X) sont des *substance chimiques dont la structure est proche de celle des bases azotées des nucléotides et qui peuvent être incorporés à l'ADN au cours d'une réplication* (1). Lors des cycles cellulaires suivants ils se lient à n'importe quelle base (2) entraînant des mutations (3). Exemple le 5-bromouracile (ou 5-BU).

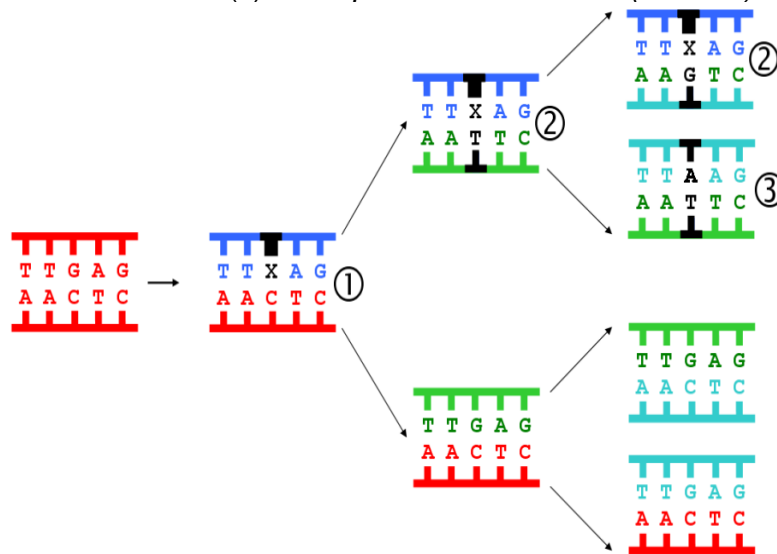


Fig. 5.28 Incorporation d'analogues de bases azotées

2.5.5. Incorporation d'agents intercalants (I)

Un agent intercalant (1) se place entre les bases et provoque un *étirement* de l'ADN (2). Lors de la réplication, la polymérase insère alors une base surnuméraire en face de la molécule étrangère (3) ou bien reste bloquée (4).

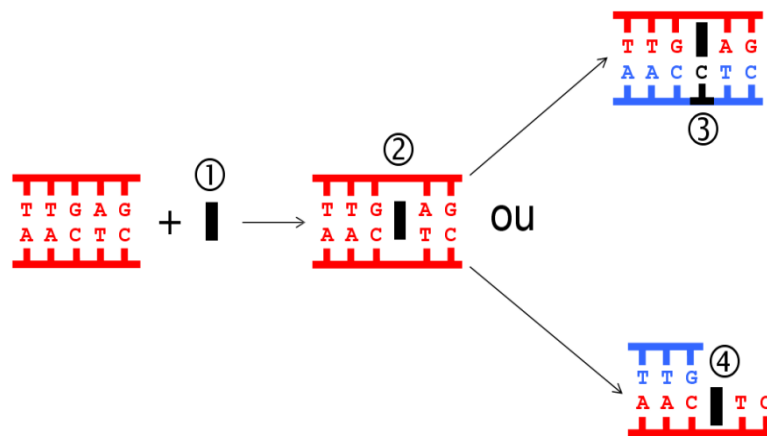


Fig. 5.29. Incorporation d'agents intercalants (I)

Les produits cancérigènes peuvent provoquer un cancer, les produits mutagènes peuvent affecter la personne exposée ou sa descendance, les produits toxiques pour la reproduction (CMR) peuvent avoir des effets néfastes sur la fonction sexuelle, diminuer la fertilité ou provoquer la mort du fœtus ou des malformations chez l'enfant à naître.

Les produits CMR sont classés selon leur niveau de dangerosité

- avéré (catégorie 1),
- très probable (catégorie 2),
- ou possible (catégorie 3).



Fig. 5.30. Pictogramme avertissant du danger d'un produit cancérogène, mutagène ou reprotoxique (CMR)

2.5.6. Mutagenèse et cancérogenèse

Test des micronoyaux

Les **MN**, également appelés corps de Howell-Jolly par les hématologistes, peuvent être, soit le témoin d'une **instabilité génétique**, soit un **biomarqueur** d'effet mettant en évidence des dommages chromosomiques induits par des agents mutagènes/cancérogènes.

La technique des **MN** sur lymphocytes binucléés en culture (qui a été initialement décrite par Fenech et Morley en 1985) consiste à bloquer la cytodivision par ajout de cytochalasine B à la 44^{ème} heure de culture (*Figure*).

Les **MN** ont pour origine des fragments chromosomiques ou des chromosomes entiers qui ne migrent pas lors de l'anaphase.

Ces deux types de contenu des **MN** correspondent à des mécanismes de formation fondamentalement différents.



Fig. 5.32. Photos de lymphocyte binucléé avec des Micronoyaux - colorations au Giemsa (*Collection Dr. Gug*)

2.6. Conséquence des microlesions

2.6.1. Perte de fonction: un effet délétère dû à la diminution ou l'abolition de production de la protéine active, sur le plan quantitatif (niveau de synthèse de la protéine) et/ou qualitatif (fonctionnalité de la protéine).

Constitue la cause majeure des *maladies récessives*.

Dans certains cas, la perte de fonction peut toutefois conduire à un effet délétère dominant. La présence d'une seule copie mutée du gène, à l'état hétérozygote, est alors suffisante. Cette situation est appelée «haploinsuffisance»,

2.6.2. Gain de fonction

Le «**gain de fonction**» est un effet délétère dû à l'acquisition d'une nouvelle fonction qui est délétère pour la cellule. Il s'agit de la cause majeure des *maladies dominantes*.

Il peut s'agir tout d'abord d'un effet appelé «**dominant négatif**»: le produit protéique de l'allèle muté antagonise le produit de l'allèle normal

2.6.3. Conséquence des substitutions en séquence codante

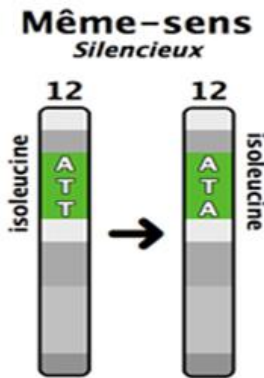


Fig. 5.33. La formation d'un codon «synonyme», par mutation à partir d'un codon sens.

Mutation de type «non-sens»: le codon muté code un codon stop*

Ce type de mutation est généralement pathogène, responsable de la synthèse d'une protéine tronquée, qui sera

- instable et dégradée (effet perte de fonction), ou
- avec un effet dominant négatif (effet gain de fonction).

La transcription et la traduction s'arrêteront prématurément, respectivement, de sorte que la longueur du polypeptide à spécifier sera affectée.

Ex: thalassémie, la neurofibromatose.

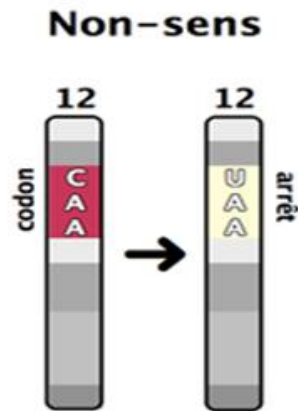


Fig. 5.34. La formation d'un codon stop par mutation à partir d'un codon sens.

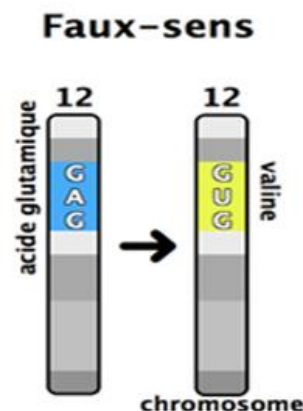


Fig. 5.35. La formation d'un codon «faux-sens» par mutation à partir d'un codon sens.

Mutations de type «synonyme», «silencieuses»: le codon muté code pour le même acide aminé

Le code génétique étant «dégénéré» (plusieurs codons pouvant coder un même acideaminé), certaines substitutions au niveau de la séquence génomique ne modifient théoriquement pas la séquence en acides-aminés de la protéine correspondante, donc seraient sans effet pathogène. Ces mutations «isosémantiques» ont ainsi également été appelées «silencieuses».

Mutation de type «faux-sens»: le codon muté code un autre acide aminé*

La modification d'acide-aminé au niveau de la protéine peut être tolérée par la cellule sans conséquence délétère.

En fonction de la localisation de l'acide-aminé touché, les mutations faux-sens peuvent avoir des effets délétères, de type perte de fonction ou gain de fonction.

Mutation faux-sens: en substituant un nucléotide à un codon sens, il en résultera un codon avec un autre sens, spécifiant respectivement un autre acide aminé dans la chaîne polypeptidique. Maladies Ex: hémoglobinopathie S.



Fig. 5.36. L'hémoglobinopathie S

2.6.4. Conséquence des insertions et/ou délétions de nucléotides en séquence codante

Elle dépend schématiquement de la conséquence sur le cadre de lecture, défini par la succession des codons constituant la séquence codante. Puisque chaque codon comporte trois nucléotides, deux situations sont possibles.

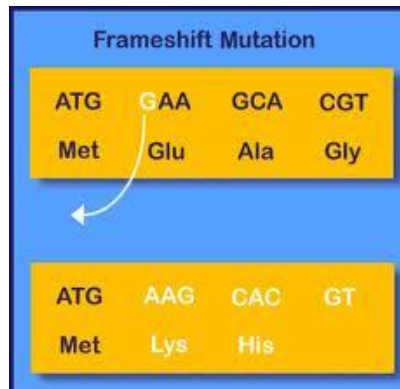


Fig. 5.37. La conséquence d'une mutation sur le cadre de lecture

Les insertions et/ou délétions de multiples de trois nucléotides, n'entraînant pas de décalage du cadre de lecture. La conséquence au niveau protéique pourra être un gain ou une perte en acides-aminés, avec éventuellement un changement d'acide-aminé par rapport à la séquence initiale, au niveau de la jonction résultant de l'insertion et/ou la délétion.

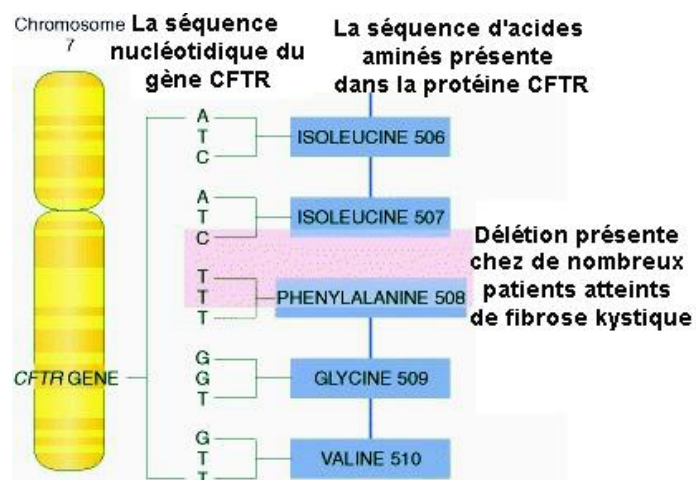


Fig. 5.38. Délétion pour un codon localise en position 508 dans la protéine CFTR avec un effet délétère.

Le retentissement fonctionnel est variable selon la localisation au niveau de la protéine: l'insertion et/ou la délétion de nouveau(x) acide(s)-aminé(s) peut être «tolérée», ou délétère.

Un effet délétère important peut aussi résulter de la création d'un codon stop à la jonction résultant de l'insertion et/ou la délétion.

Les insertions et/ou délétions de non-multiples de trois nucléotides, responsables d'un décalage du cadre de lecture, qui entraînera la survenue prématurée d'un codon stop (ou dans de rares cas un décalage du codon stop en aval).

L'effet délétère sera donc semblable à l'effet des mutations non-sens: synthèse d'une protéine tronquée, qui sera instable et dégradée (effet perte de fonction), ou avec un effet dominant négatif (effet gain de fonction)*. Il y a donc un retentissement fonctionnel sévère expliquant que ce type de mutation est généralement pathogène.

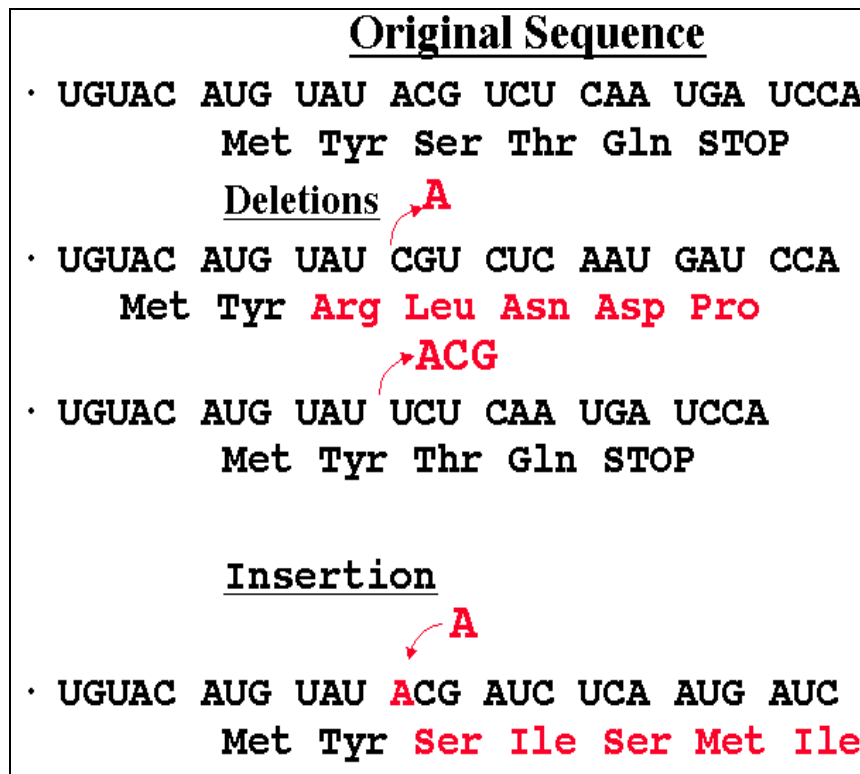


Fig. 5.39. Les insertions et/ou délétions de 1 nucléotide

2.7. Nomenclature des mutations

L'identification de variations de séquence dans un échantillon, en comparaison à une séquence de référence, nécessite dans un premier temps une description précise de ces variations. La «**Human Genome Variation Society**» a établi une nomenclature officielle internationale pour la description des données mutationnelles (<http://www.hgvs.org/mutnomen>).

La règle consiste à décrire la localisation de la variation de séquence, par rapport à la séquence codante du gène, et le changement induit.

Exemple 1: un patient porteur de une **mutation de type faux-sens** à l'état hétérozygote dans le gène de la dysferline une mutation de type faux-sens.

Exon 9 : c.895G>T (p.Gly299Trp): il s'agit d'une substitution d'une guanine par une thymine dans l'exon 9 du gène de la dysferline, responsable théoriquement du remplacement d'un acide-aminé glycine par un acide-aminé tryptophane en position 299 de la séquence protéique, donc une mutation de type faux-sens.

Exemple 2: un patient porteur de une **mutation de type non-sens** à l'état hétérozygote dans le gène de la Hemacromatose

Exon 18 : c.1617C>G (p.Tyr539*): il s'agit d'une substitution d'une cytosine par une guanine dans l'exon 18 du gène de la dysferline, responsable théoriquement du remplacement d'un acide-aminé tyrosine par un codon STOP en position 539 de la séquence protéique, donc une mutation de type non-sens.

Interprétation de données mutationnelles

Un portail de la plupart des bases de données est disponible sur le site web de la «Human Genome Variation Society» (<http://www.hgvs.org>).

Bases de données «centrales» ou «globales» Parmi les plus utilisées ont trouve:

UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>);

Ensembl (<http://www.ensembl.org>);

SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>);

Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.org>)

Chapitre 6

L'HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE (MONOGÉNIQUE)

Prof. Dr. Maria Puiu

1. Les lois de Mendel

La transmission des caractères parentaux chez la progéniture est basée sur les lois de l'hérédité (Mendel, 1865, examinés dans le début du XXe siècle).



Fig. 6.1. Mendel

Elles ont prouvé la validité à toutes les créatures, en ce qui concerne l'hérédité transmise de façon monogénique.

Mendel a réalisé des expériences systématiques sur plusieurs plantes, en déchiffrant les modalités de transmission de caractères parentaux aux descendants.

Les recherches de Mendel ont conduit à l'élaboration de la théorie des facteurs héréditaires:

- l'hérédité des organismes est déterminée par des facteurs héréditaires des parents véhiculés par les gamètes;
- certains caractères héréditaires, bien que hérités, ne sont pas exprimés dans toutes les générations, mais sont transmis tels quels à la génération suivante.

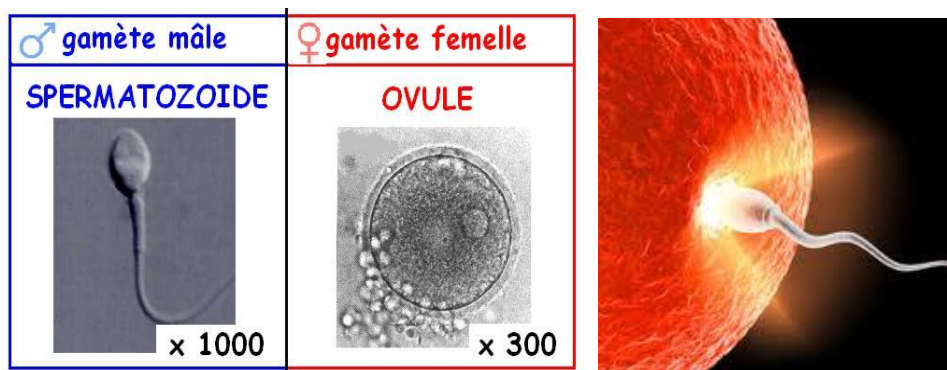


Fig. 6.2. Les gamètes

Pour expliquer ces phénomènes, Mendel suppose que chaque caractère est déterminé par des facteurs héréditaires, en double exemplaire, qui au moment de la formation des gamètes, se séparent. Sur la base de toutes ses expériences, Mendel a formulé des conclusions qui ont été appelés plus tard les lois de Mendel (les lois de l'hérédité).

Ses expériences se sont composées de l'hybridation entre deux variétés phénotypiquement distinctes par une paire de caractères (*croisement monohybride*), par deux caractères (*croisement dihybride*) ou par plusieurs caractères différents (*croisement polyhybride*).

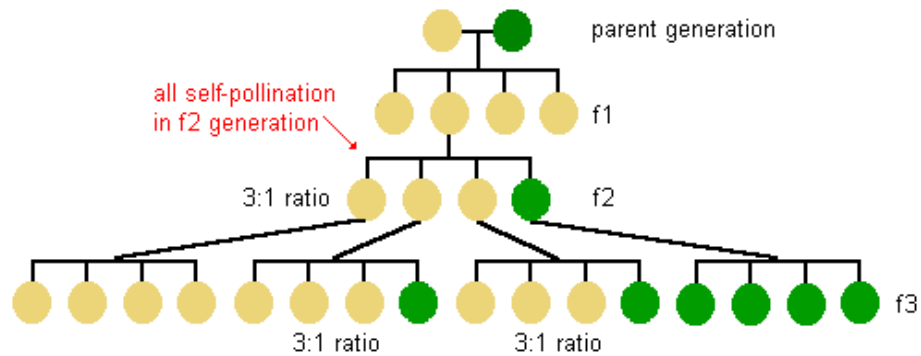


Fig. 6.3. Expériences entre 2 variétés phénotypiquement distinctes par une paire de caractères

En croisant deux variétés de plantes génétiquement pures (homozygotes) qui diffèrent par un caractère, Mendel réussit à constituer la génération des parents (P):

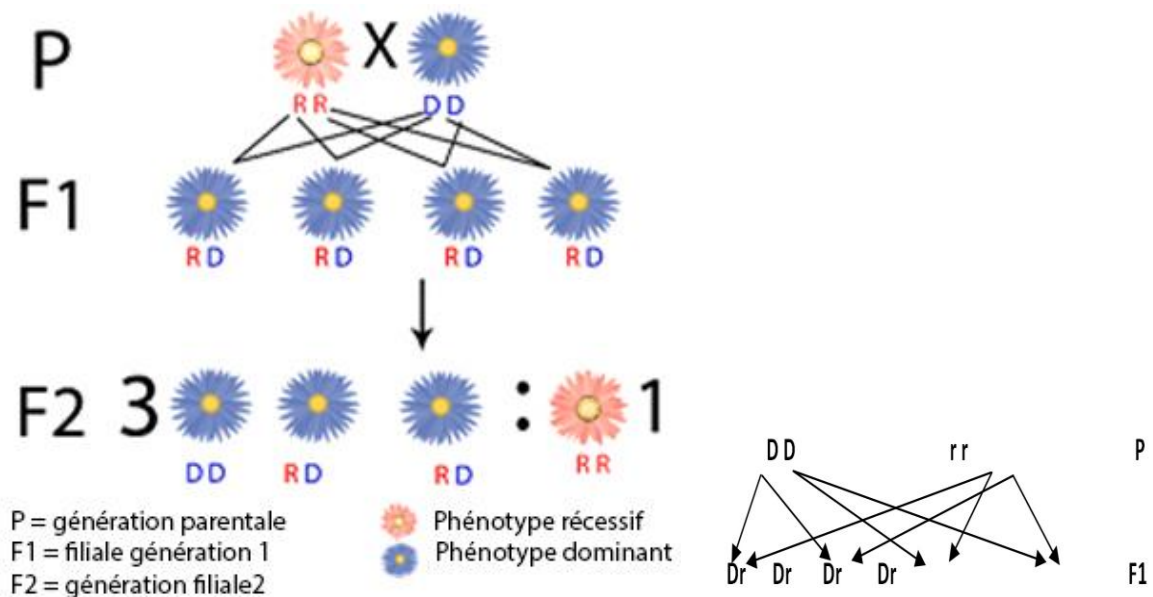


Fig. 6.4. L'hybridation entre 2 variétés phénotypiquement distinctes par une paire de caractères

Suite au croisement de deux individus purs (homozygotes), DD et rr, dans la génération filiale d'ordre 1 (F1) sont apparus des hybrides hétérozygotes de même génotype (Dr), où a été exprimé, dans le phénotype, l'un des caractères des plantes de la génération parentale (P). Les plantes hybrides de la génération filiale (F1) ont eu une uniformité phénotypique à cause de l'expression du gène dominant (D), d'un des gènes de la paire d'allèles.

Cette découverte est **la première loi de Mendel, la loi qui met l'accent sur l'uniformité des hybrides de la génération F1.**

Pendant la méiose, les allèles d'une paire sont séparés, ce qui rend les gamètes d'être génétiquement "pure"; chaque gamète portera donc un seul allèle (le gène D ou le gène r), étant partagé la au hasard dans les cellules sexuelles matures.

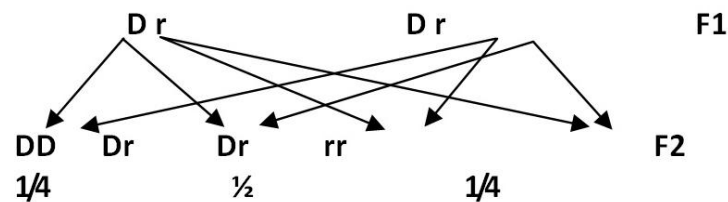


Fig. 6.5. Croisement entre 2 variétés de plantes hybrides

La deuxième loi de Mendel se réfère à la ségrégation (disjonction) de gènes par croisement des hybrides hétérozygotes de la génération F1.

Ainsi la filiale génération F2 sera phénotypiquement inégale (Fig 6.5.), une proportion de 1/4 de la descendance présentera deux allèles récessifs (rr), de sorte qu'ils montrent phénotypiquement le caractère de la première génération parentale, à cause de l'état homozygote. Dans la même génération filiale F2, un autre quart sera représentée par des individus homozygotes pour le caractère dominant (DD) et 1/2 des individus seront hétérozygotes (Dr), comme les géniteurs.

De tous les individus résultantes, 3/4 présentera le caractère dominant et 1/4 sera homozygote récessif, de sorte que dans leur phénotype apparaît de nouveau le caractère récessif hérité. Il montre donc que chaque individu reçoit également du matériel génétique des géniteurs, mais les gènes peuvent différer dans l'expression phénotypique (unes dominants, autres récessifs).

La troisième loi de Mendel exprime l'association libre des paires d'allèles, chaque en se combinant indépendante des autres paires.

La loi précise que, lors de la méiose, les gènes qui constituent de différentes paires d'allèles sont distribués de façon indépendante les uns des autres. Cela crée une variabilité supplémentaire, avec l'apparition de nouveaux génotypes.

2. La transmission autosomique

La transmission autosomique réfère à l'expression phénotypique des gènes situés sur les chromosomes autosomes.

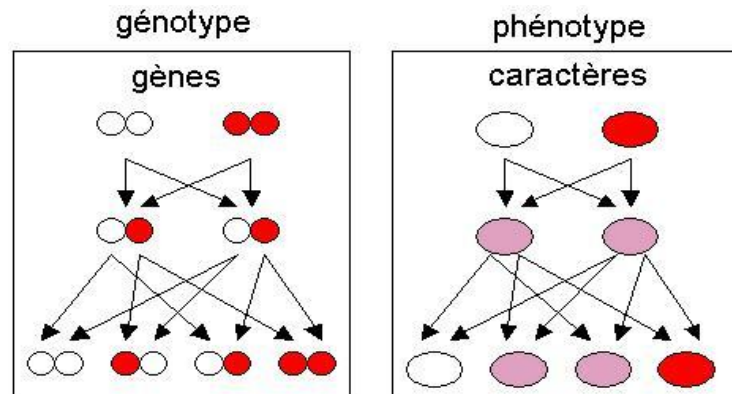


Fig. 6.6. La transmission autosomique

2.1. La transmission autosomique dominante (AD)

Un gène autosomique dominant s'exprime phénotypiquement à l'état homozygote et à l'état hétérozygote. Comme homozygote, l'expression phénotypique est généralement plus forte.

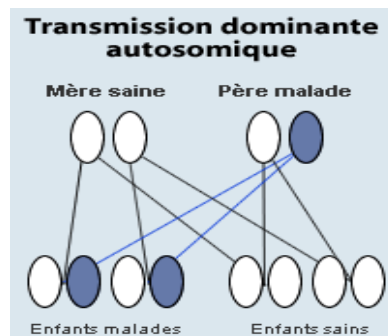


Fig. 6.7. Le gène dominant (le trait) peut être hérité d'un parent

- Dans la transmission autosomique dominante, quelques caractéristiques sont évidentes
- les parents hétérozygotes malades peuvent avoir des enfants en bonne santé en proportion de 1:3, quel que soit le sexe de l'enfant;
 - les homozygotes présentent un tableau phénotypique plus exprimé; dans la plupart des maladies autosomiques dominantes, la symptomatologie est plus élevée;
 - la fonction dominante se trouve généralement dans toutes les générations;
 - les caractères dominants peuvent être présents dans les familles, sans qu'elles soient consanguines;
 - l'incidence des caractères dominants n'est pas influencée par le sexe;
 - l'anomalie (le trait) est présente dans chaque génération si la pénétrance du gène est complet (sauf les mutations *de novo*) et le nombre de membres affectés de la famille est d'environ 50%;
 - un parent hétérozygote transmet le gène à la moitié de la descendance.

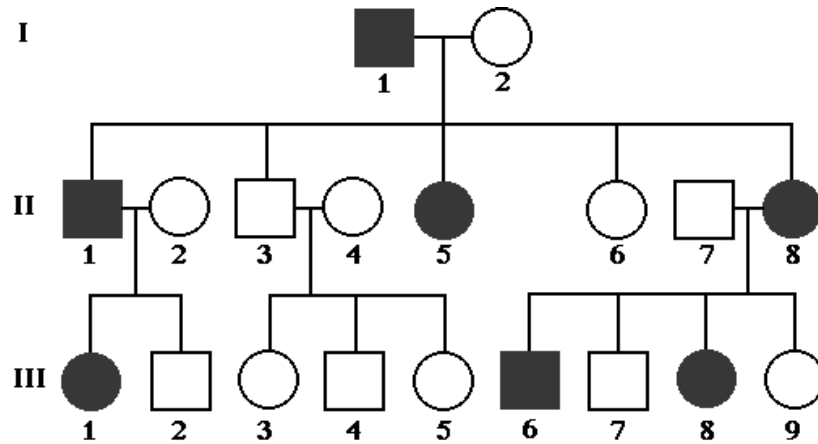


Fig. 6.8. L'aspect d'un arbre généalogique pour la transmission autosomique dominante

En pathologie humaine, on a identifié plus de 2.000 maladies monogéniques autosomiques dominantes, parmi eux:

Hypercholestérolémie

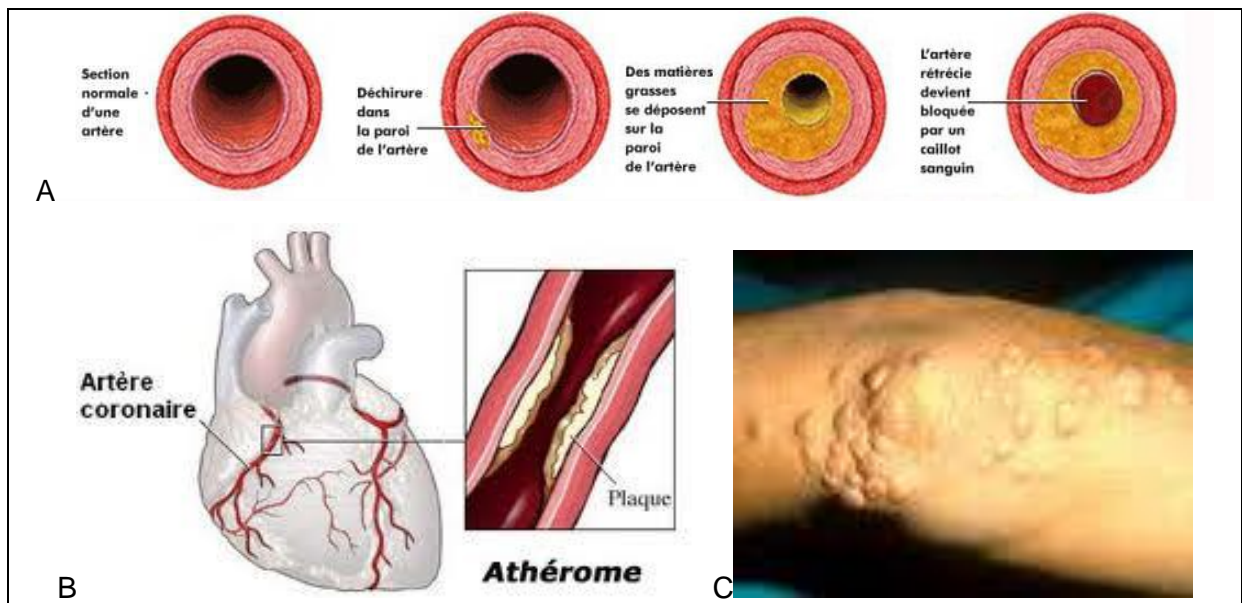


Fig. 6.9. Hypercholestérolémie (A,B,C)

La maladie de Huntington est une maladie neurologique, caractérisée par une pénétrance tardive et une expressivité à des degrés divers;



Fig. 6.10. Huntington

Ectrodactylie (anomalies squelettiques et des tissus mous au niveau des doigts);

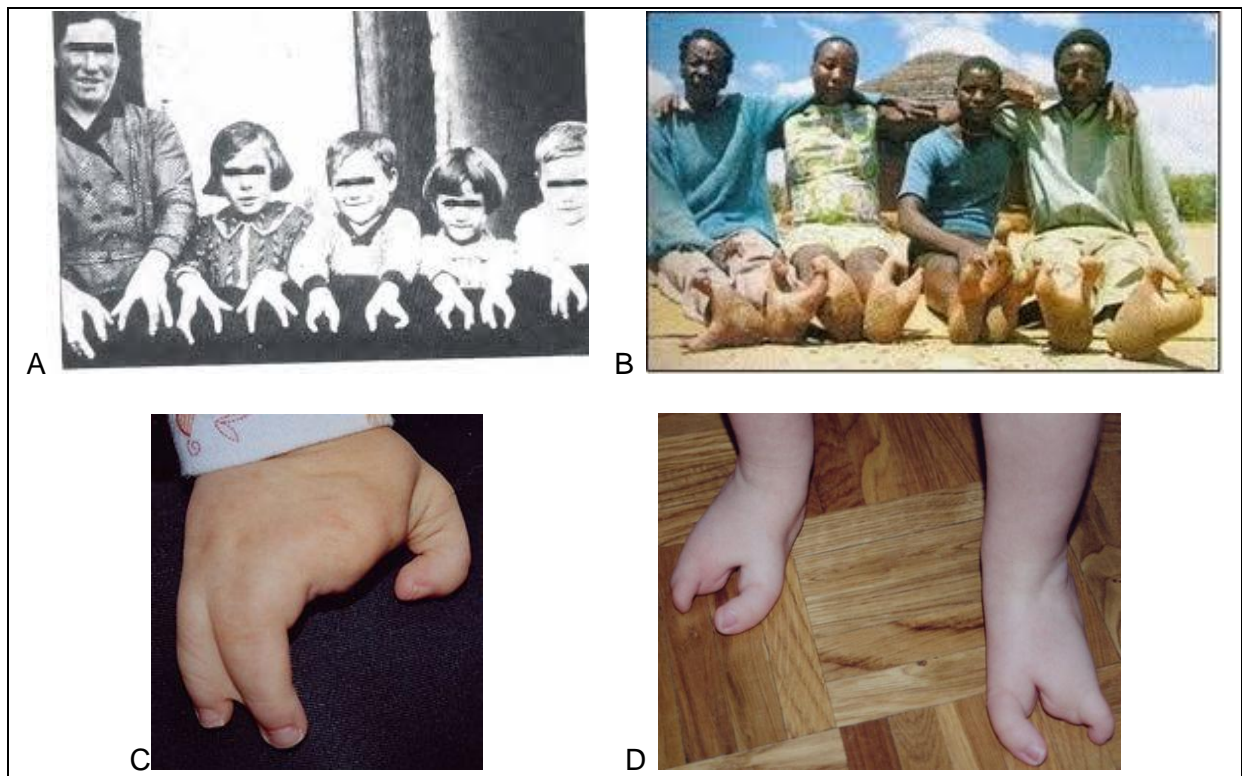


Fig. 6.11. Ectrodactylie (A, B, C,D)

Achondroplasie



Fig. 6.12 Achondroplasie (A, B)

La neurofibromatose est caractérisée par une expressivité variable et se produit souvent comme une mutation *de novo*;



Fig. 6.13. La neurofibromatose

Rein poly-kystique ou la maladie poly-kystique rénale de l'adulte.

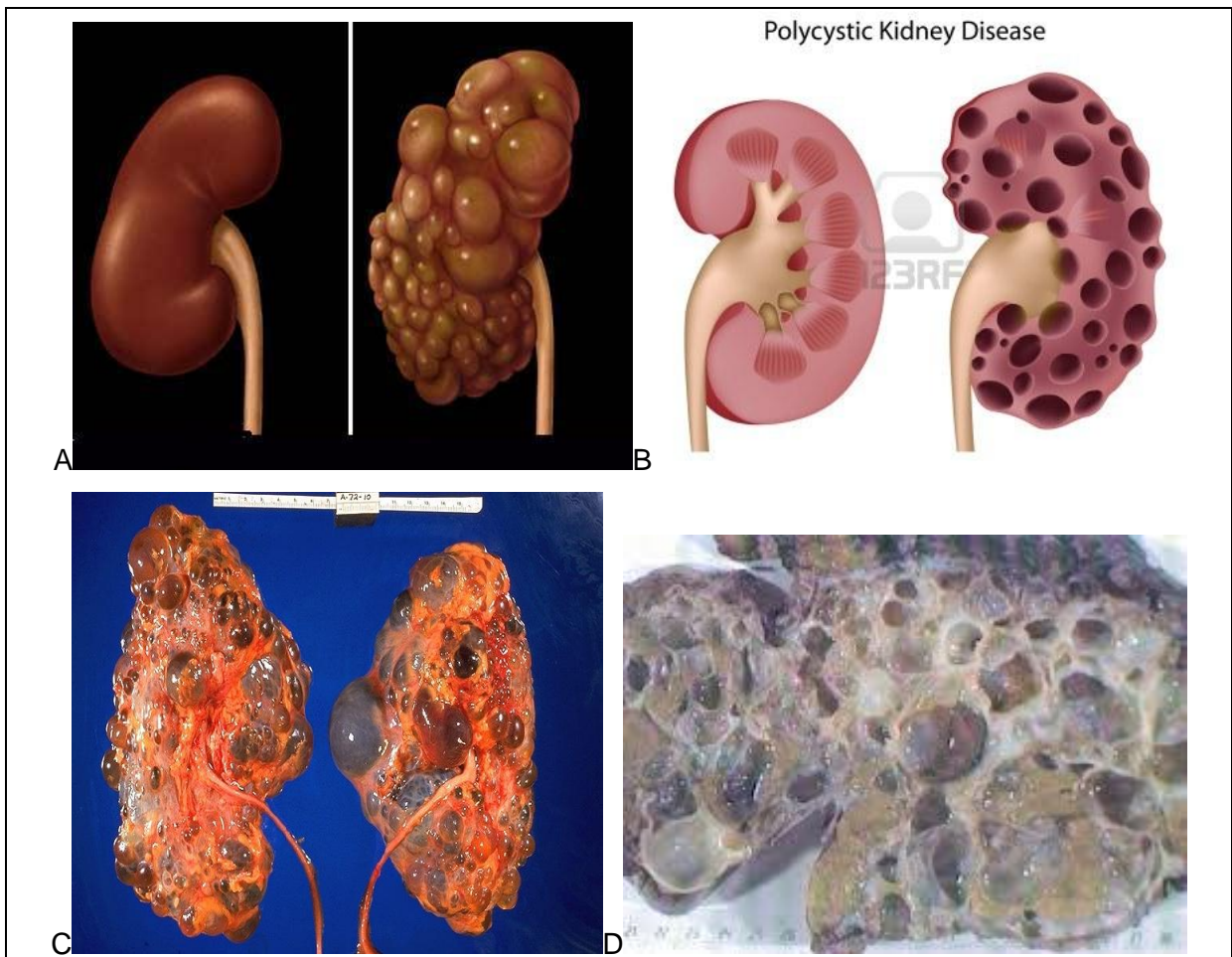


Fig. 6.14. Rein poly-kystique (A,B,C,D)

2.2. La transmission autosomique récessive (AR)

Contrairement aux traits AD, où le caractère est présent phénotypiquement aussi chez les individus hétérozygotes, les traits AR sont exprimés phénotypiquement seulement aux homozygotes ce qui signifie que les allèles hérités des géniteurs étaient identiques.

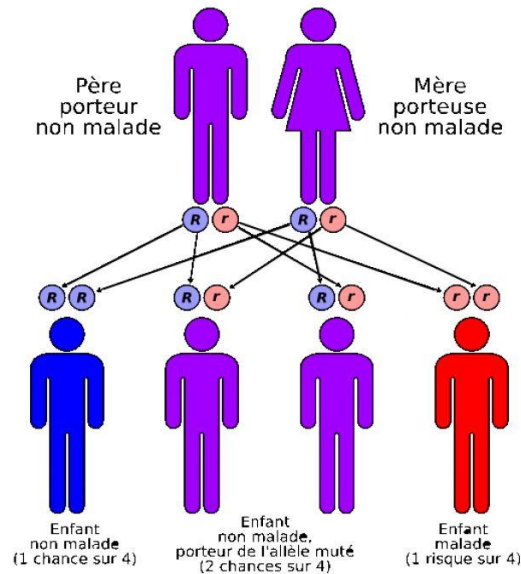


Fig. 6.15. L'arbre généalogique qui suggère la transmission AR

Dans la transmission autosomique récessive sont évidents plusieurs fonctions

- la plupart des patients souffrants proviennent des parents apparemment sains mais hétérozygotes;
- du mariage d'une personne en bonne santé avec une personne malade, tous les enfants seront en bonne santé;
- si une personne malade se marie avec une personne saine mais hétérozygote, le risque de donner naissance à des enfants malades est de 50%;
- la consanguinité est plus fréquente dans l'ascendance des malades.

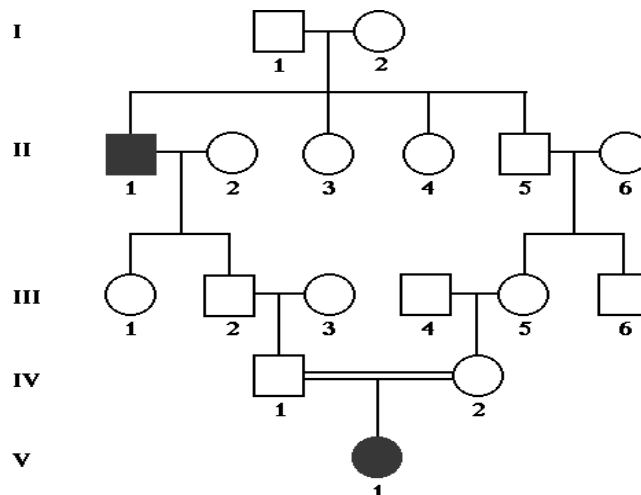


Fig. 6.16. Le pedigree où la consanguinité des parents suggère la transmission AR

Dans la transmission AR, une importance particulière est l'étude et la détection des hétérozygotes. Ils sont phénotypiquement sains, mais au risque d'avoir 25% progénitures malades. Les recherches de génétique moléculaire, de biochimie, ont développé des méthodes pour détecter les hétérozygotes pour plusieurs gènes récessifs.

Un grand nombre de gènes AR ont des effets pléiotropes. Le tableau clinique est complexe, avec de différents tissus et organes affectés.

Des maladies transmises par les RA:

- La plupart des erreurs du métabolisme
- la phénylcétonurie
- Mucoviscidose

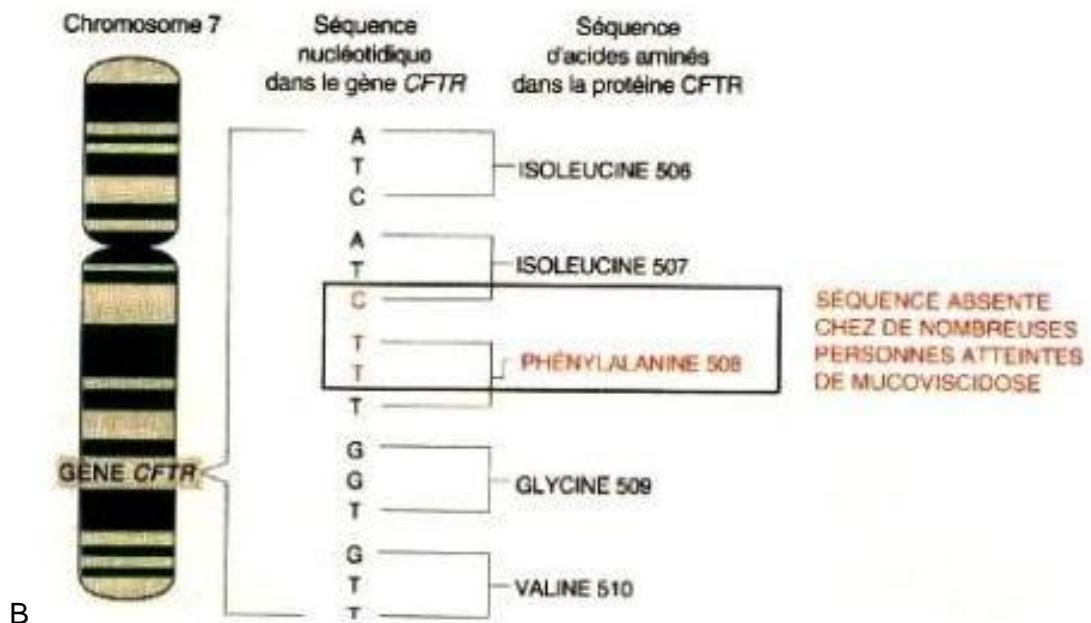


Fig. 6.17. Mucoviscidose: (A) une malade et (B) la gène CFTR (chromosome 7)

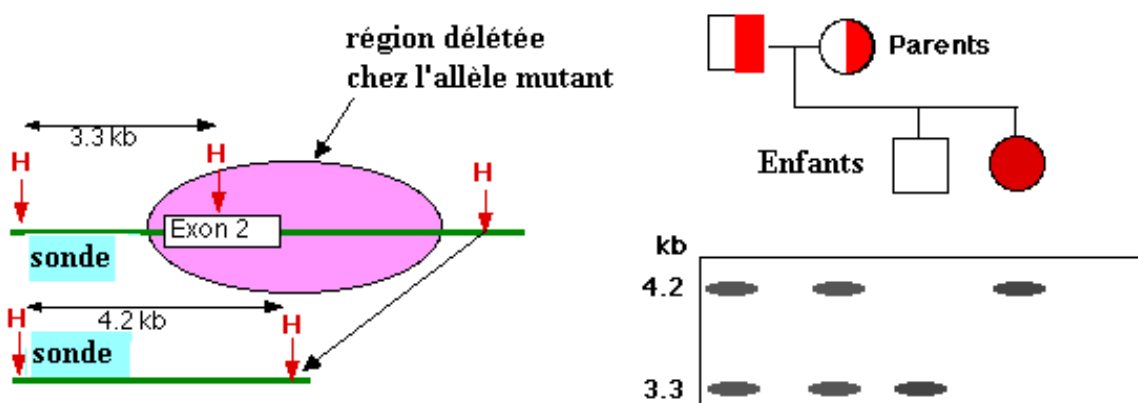


Fig. 6.18. La phénylcétonurie

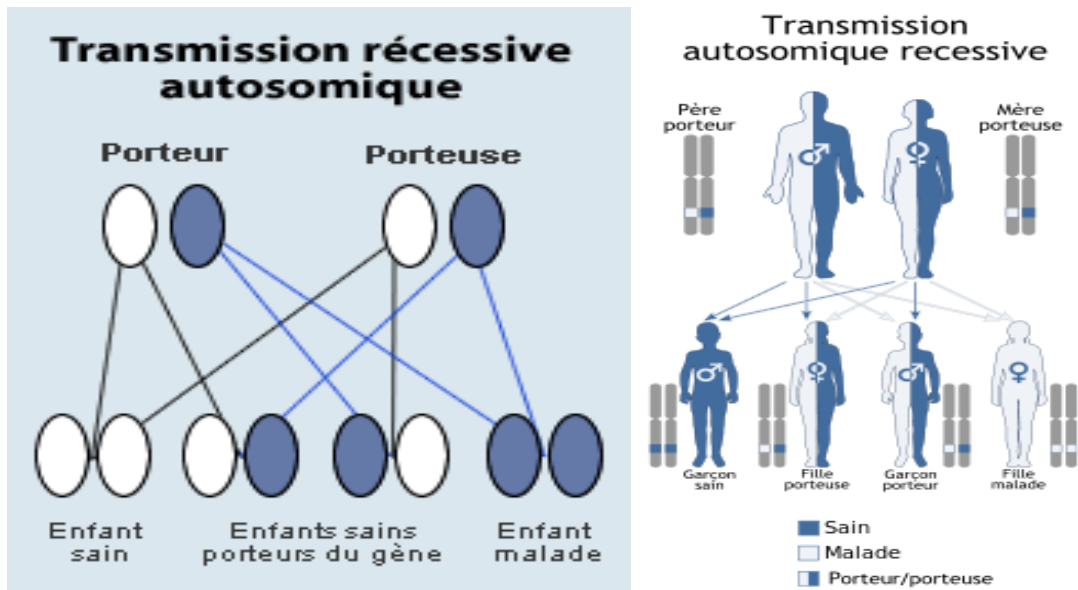


Fig. 6.19. La transmission autosomique récessive (AR)

3. La transmission gonosomique

Les maladies gonosomiques sont souvent le résultat des mutations de gènes situés sur le chromosome X. Les gènes situés sur le chromosome Y sont impliqués dans la sexualisation et jusqu'à présent, on ne connaît pas de maladies héréditaires causées par des mutations dans ces gènes.

3.1. La transmission récessive liée à l'X

Un caractère récessif lié à l'X se manifeste phénotypiquement chez les femmes lors de la «double dose», donc à l'état homozygote. Les femmes phénotypiquement en bonne santé peuvent avoir des structures génétiques comme suit: l'homozygote pour le gène normal ou l'hétérozygote avec un gène récessif, où les femmes sont porteuses du gène récessif et vont le transmettre aux descendants.

Les hommes ayant la forme liée à l'X en état hétérozygote développent phénotypiquement la maladie, à cause de l'état hémizyote.

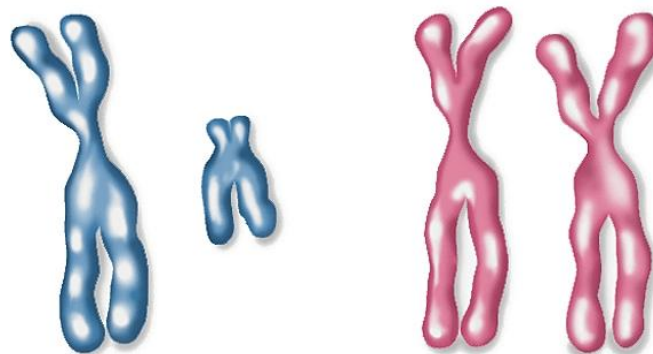


Fig. 6.20. Les gonosomes

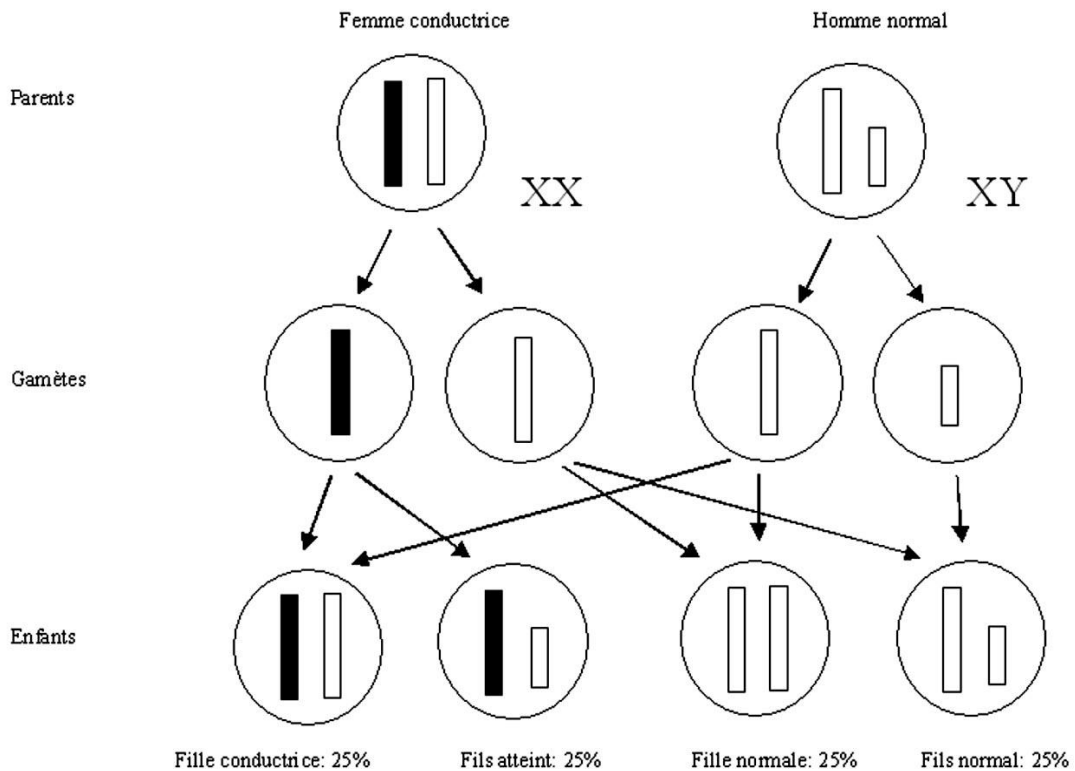


Fig. 6.21. Le modèle théorique de la transmission des maladies déterminées par les gènes récessifs liés à l'X

Par l'état hémizygotique on comprend l'état caractéristique masculin dans lequel les gènes situés sur le chromosome X n'ont pas l'allèle sur le chromosome Y. C'est pourquoi les maladies récessives liées à l'X sont fréquentes chez les mâles

En général, la transmission récessive liée à l'X répond aux critères de transmission récessive, présentant certaines caractéristiques qui donnent un aspect typique à l'arbre généalogique.

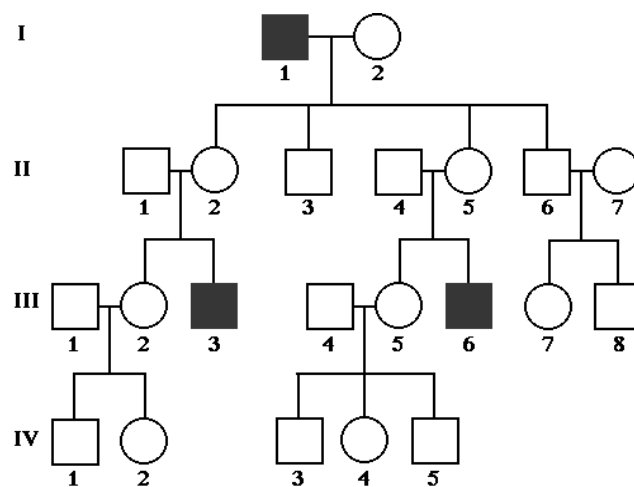


Fig. 6.22. L'arbre généalogique typique pour la transmission récessive liée à l' X (hémophilie A)

L'incidence chez les hommes est plus élevée que chez les femmes;
 Seulement les femmes sont hétérozygotes;
 Les femmes hétérozygotes, saines, transmettent la maladie que chez les garçons, jamais aux filles;
 Un homme malade ne transmet pas la maladie chez les garçons;
 Les femmes malades avec des hommes en bonne santé auront des garçons malades, et les filles seront saines.

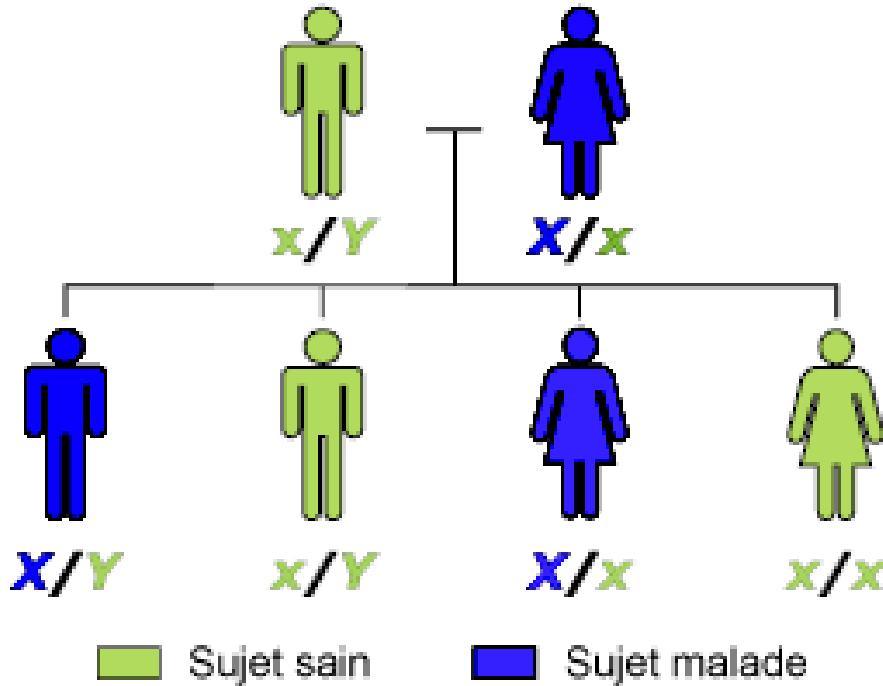


Fig. 6.23. La transmission récessive liée à l'X

Des maladies récessives liées à l'X, les plus courantes sont:

- l'hémophilie,
- le daltonisme,
- les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker
- le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase),
- le syndrome de Lesch-Nyhan,
- agammaglobulinémie etc.

Le daltonisme

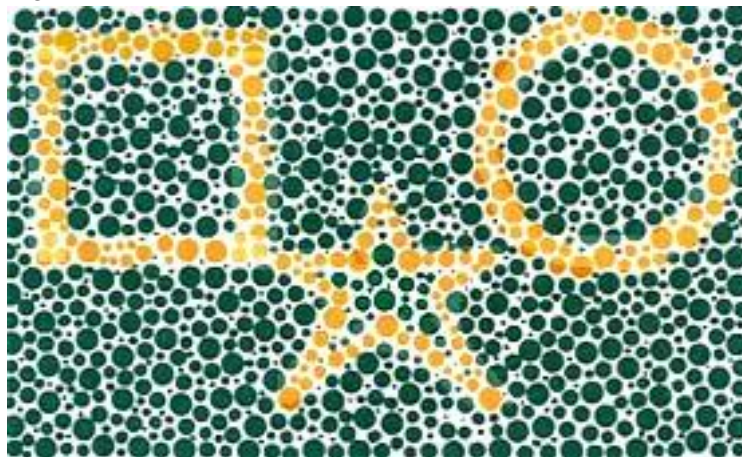


Fig. 6.24. Les différences des couleurs rouge et vert

Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

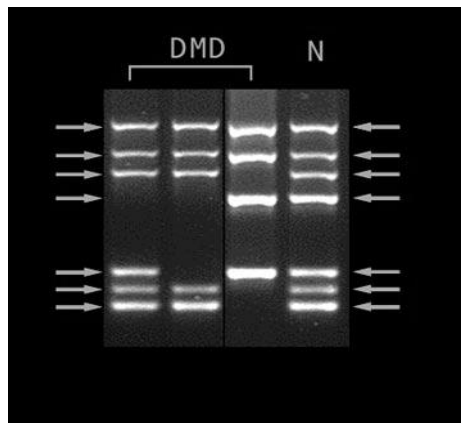


Fig. 6.25. L'investigation moléculaire relève la mutation présente dans la dystrophie Duchenne (DMD)

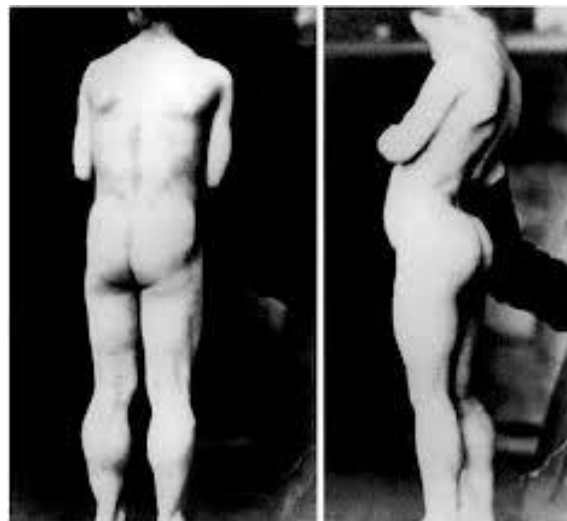


Fig. 6.26. Les dystrophies musculaires de Duchenne

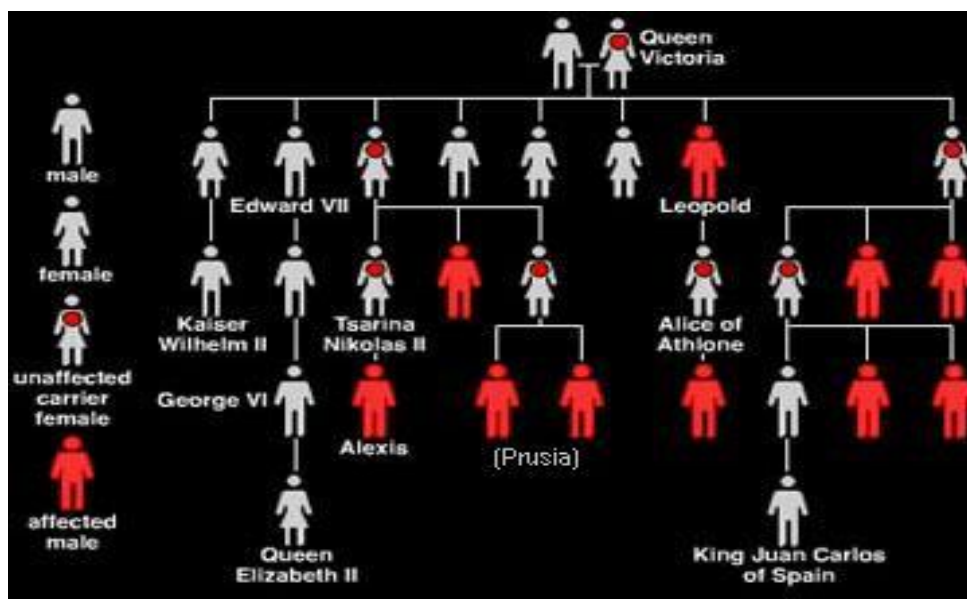


Fig. 6.27. L'arbre généalogique à 5 générations de la famille royale britannique atteinte d'hémophilie L'hémophilie

L'hémophilie

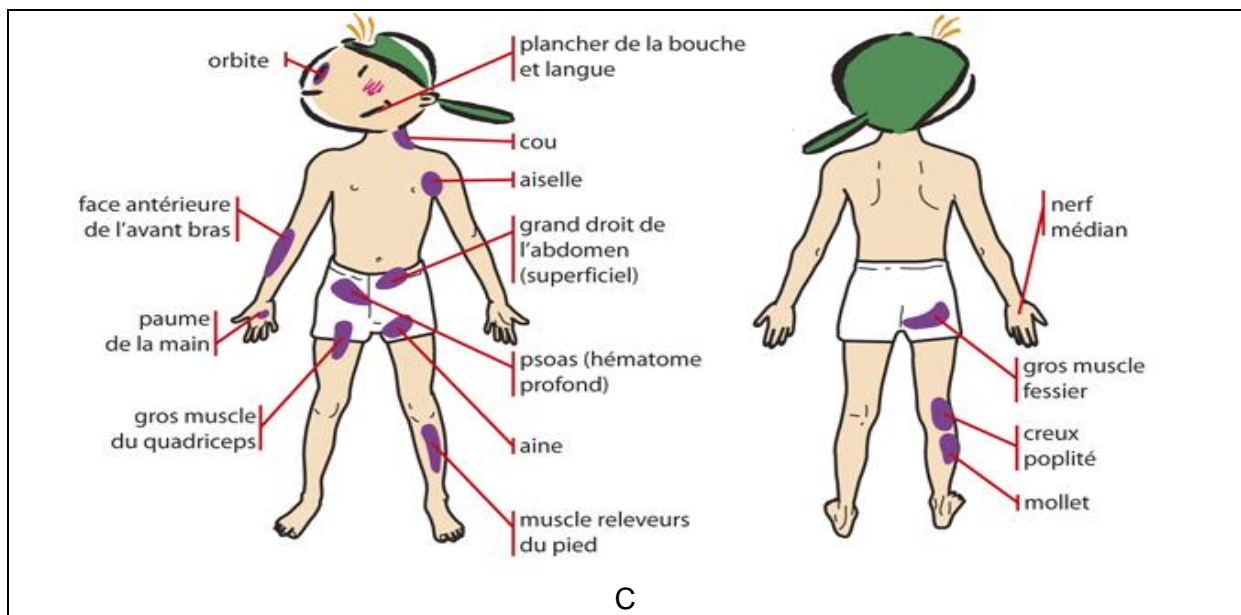


Fig. 6.28. L'hémophilie: Les troubles de la coagulation



Fig. 6.29. Le 17 Avril marque chaque année la Journée Mondiale de l'Hémophilie

3.2. La transmission dominante liée à l'X

Dans le cas des gènes dominants avec de mutation, situés sur le chromosome X, les femmes et les hommes peuvent être hétérozygotes.

En général, un caractère dominant lié à l'X répondre aux critères généraux de transmission dominante, en termes de continuité dans les générations ou de fréquence du caractère entre les membres de la famille.

La transmission dominante liée à l'X est rare en pathologie humaine. La transmission d'un gène dominant pathologique lié à l'X libère les spécificités suivantes:

- le père malade transmet la maladie à ses filles, jamais aux garçons;
- des deux parents malades, seulement la moitié des garçons sera en bonne santé.

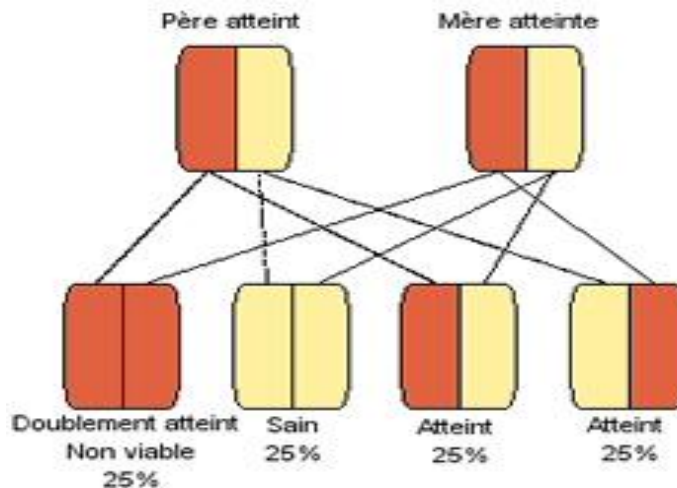


Fig. 6.30. La transmission dominante liée à l'X

Maladies dominante liée à X:

- l'hypo-rachitisme résistant à la vitamine D,
- l'hypoplasie de l'émail et des canaux radiculaires dentaires,
- certaines maladies de la peau (kératose folliculaire)
- le syndrome de Rhett etc.

Les femmes malades (hétérozygotes) donneront naissance à des filles malades en proportion de 25%, filles saines 25%, des garçons en bonne santé en proportion de 25% et 25% des garçons risquent être sujet d'un avortement spontané.

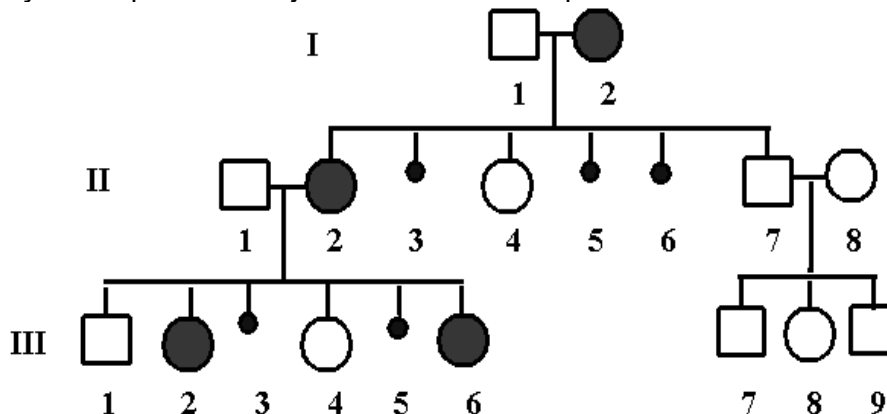


Fig. 6.31. L'arbre généalogique spécifique à la transmission dominante liée à l'X

3.3. L'hérédité liée au chromosome Y (*Holandrique*)

La transmission des gènes situés sur le chromosome Y est de père en fils. Des gènes de sexualisation du chromosome Y, ayant un rôle dans la formation des gonades mâles on note:

- le gène H-Y (le gène pour l'antigène H-Y),
- le gène TDF (qui code une protéine très importante pour détermination testiculaire),
- le gène SNP responsable du bon déroulement de la spermatogenèse.

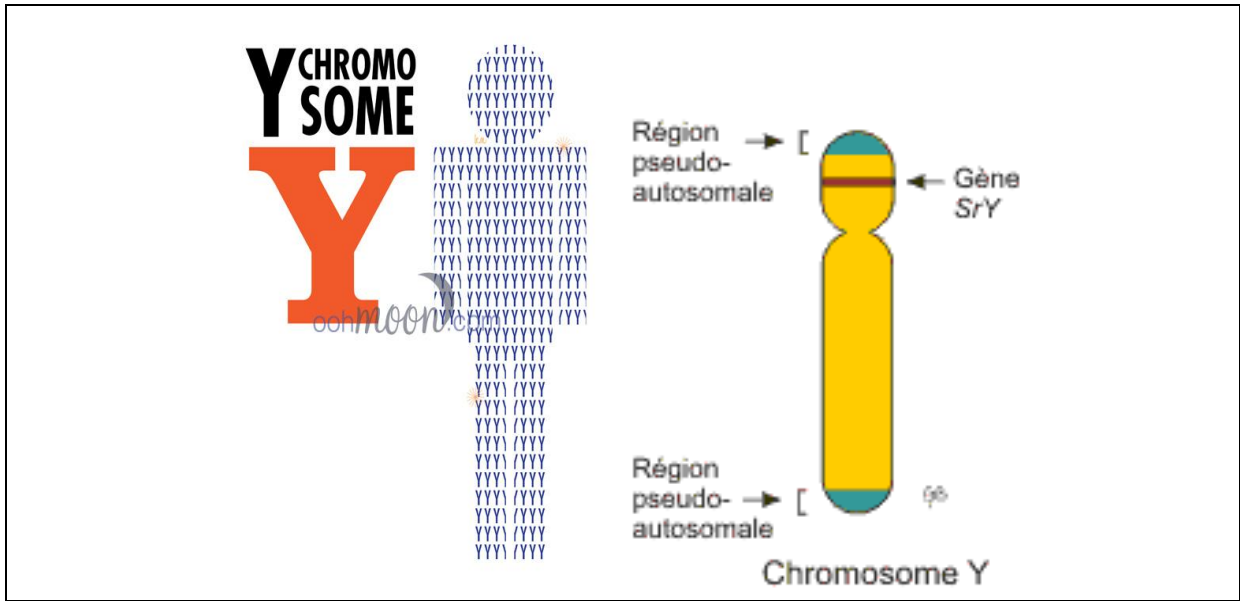


Fig. 6.32. Le chromosome Y

Les gènes jouant un rôle dans la sexualisation, situés sur le chromosome Y, constituent une «région qui détermine le sexe», notée symboliquement SRY, qui intervient directement dans la sexualisation masculine.

Des gènes somatiques situés sur le chromosome Y, on note les gènes qui influencent la stature, la taille et la forme des dents, l'hypertrichose auriculaire, le modèle comportemental masculin.

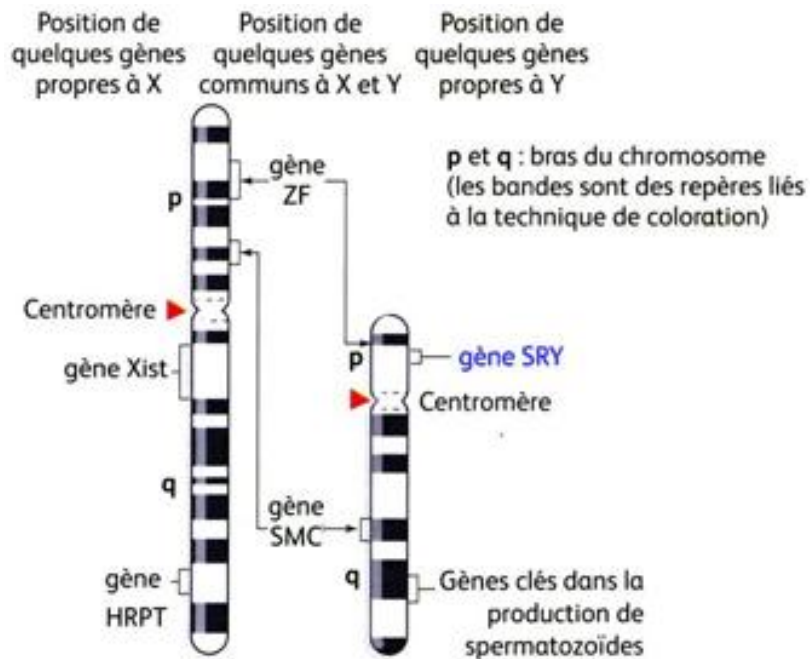


Fig. 6.33. «Région qui détermine le sexe», notée symboliquement SRY

4. Les mécanismes de l'expression génique dans l'hérédité monogénique

Facteurs susceptibles de modifier le phénotype

4.1. Pénétrance

Certains individus possédant le gène délétère (d'une maladie autosomique dominante, par exemple), ne présentent pas le phénotype attendu: on dit alors que la pénétrance est incomplète. Le nombre d'individus porteurs de la mutation ne correspond pas au nombre d'individus ayant un phénotype anormal. Il s'agit d'une évaluation quantitative.

Dans la neurofibromatose de type-I la pénétrance est d'environ 80% mais.

Il est cependant parfois difficile d'éliminer toute forme frustrée de la maladie. Une meilleure connaissance du type de mutation dans ces familles nous permettra de mieux cerner cette notion de pénétrance.

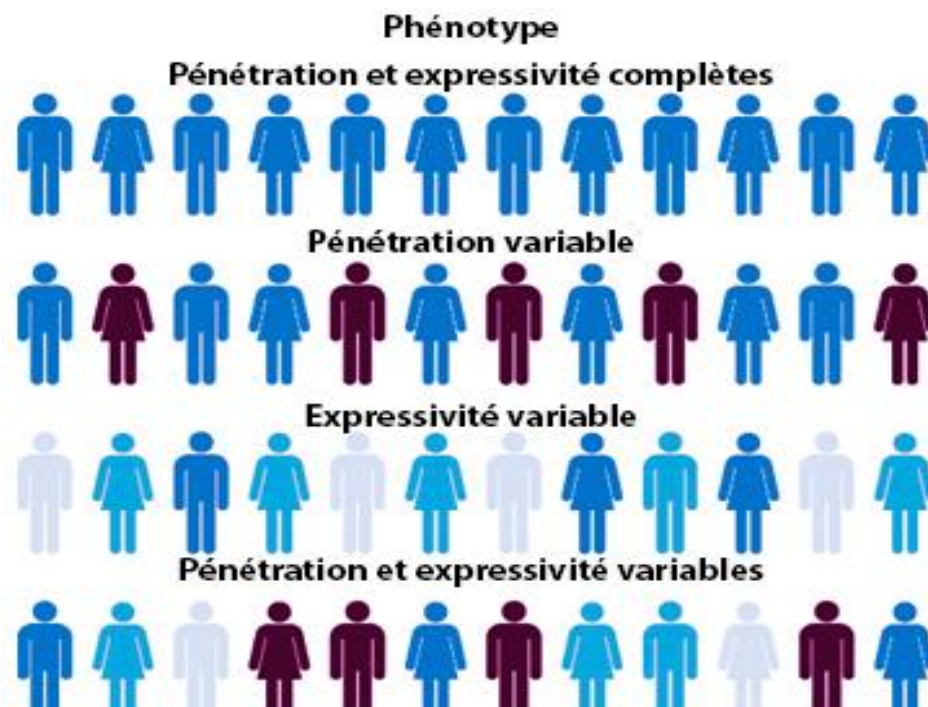


Fig. 6.34. Facteurs susceptibles de modifier le phénotype

Observation

Ne pas confondre: un cas isolé par pénétrance incomplète et un cas sporadique par mutation de novo.

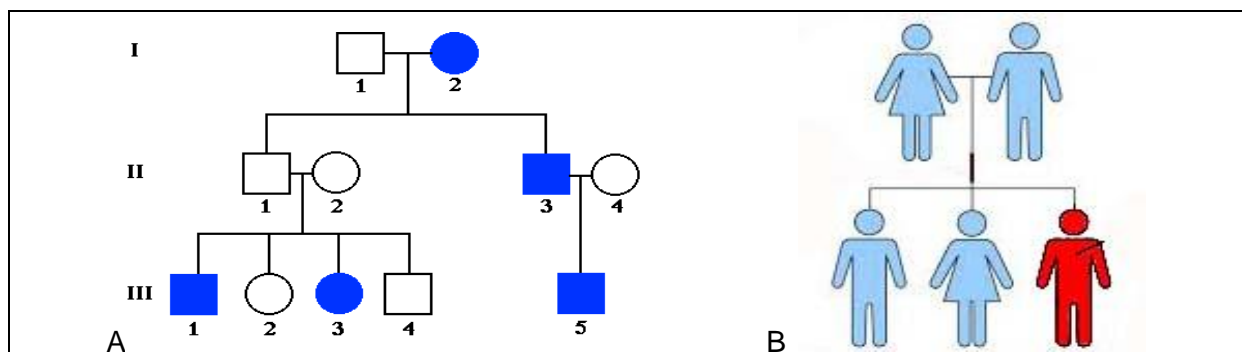


Fig. 6.35. L'arbre généalogique spécifique pour la pénétrance incomplète (A); mutation de novo (B)

4.2. Expressivité

Par ailleurs, le phénotype peut être plus ou moins sévère selon les individus; il y a alors une expressivité variable du gène délétère. Il s'agit d'une évaluation qualitative.

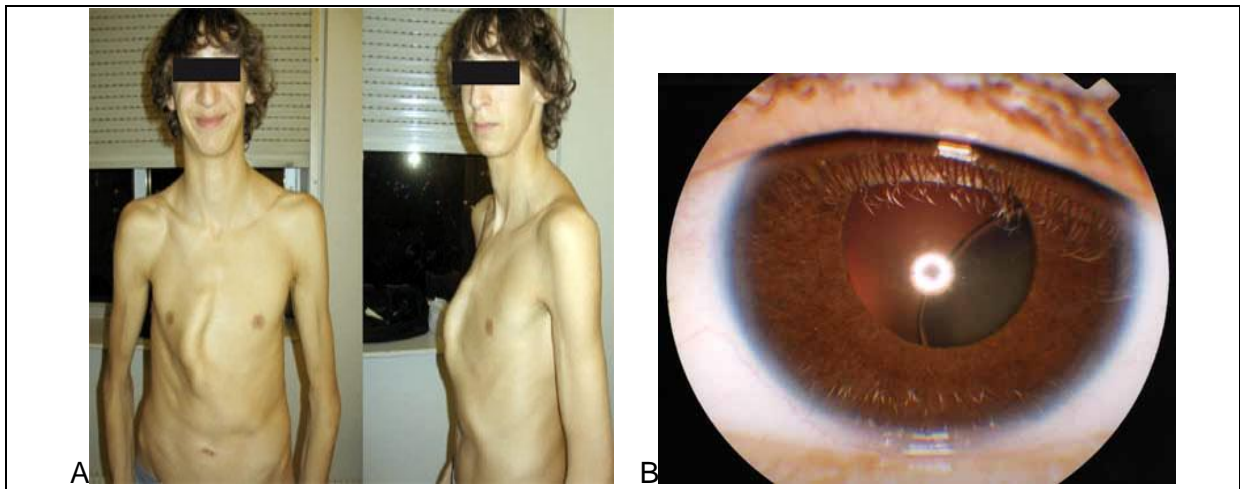


Fig. 6.36. Le syndrome de Marfan: (A) des malformations squelettique (B) luxation du cristallin

Dans le syndrome de Marfan, pour une mutation familiale identique, certains individus atteints auront une forme sévère touchant les systèmes cardio-vasculaire, oculaire et squelettique alors que pour d'autres individus seule la grande taille et l'arachnodactylie, sans luxation du cristallin ou anévrisme aortique, seront observées.

Observation

Pénétrance et expressivité incomplètes se rencontrent surtout dans certaines maladies autosomiques dominantes.

4.3. Pléiotropie

Dans certaines maladies génétiques la mutation peut produire des effets qui touchent plusieurs systèmes. Ainsi dans le syndrome < Moon-Biedl > (Fig. 6.35.) une maladie autosomique récessive, des malformations sont observées au niveau des systèmes nerveux, endocrinien, squelettique (polydactyly) et oculaire. Le gène mutant peut agir à plusieurs stades du développement.



Fig. 6.37. Le syndrome Moon-Biedl-Bardet : (A) le visage et (B) la polydactyly

4.4. Âge du début de la maladie / anticipation

Bien que présentes à la naissance plusieurs maladies ne se manifesteront que plus tard dans la vie. Un examen physique normal chez une personne de 20 ans, à risque de développer une maladie de Huntington, n'exclut pas la possibilité que cette personne soit effectivement atteinte de la maladie

Si le défaut génétique est connu dans une famille, l'analyse moléculaire pourra confirmer ou exclure la présence d'une mutation avant l'âge du début de la maladie chez l'individu à risque.

L'anticipation réfère à un phénomène d'apparition plus précoce d'une maladie d'une génération à l'autre accompagnée de manifestations plus sévères. Le phénomène est observé surtout, mais non exclusivement, dans les maladies autosomiques dominantes, en présence d'une répétition plus marquée de triplets d'une génération à l'autre, comme dans

- la dystrophie myotonique (CTG) et
- la maladie de Huntington (CAG).

Dans l'ataxie de Friedreich, une maladie autosomique récessive, la littérature fait mention de plusieurs familles où la répétition plus importante de triplets (GAA) d'une génération à l'autre s'accompagne d'une apparition plus précoce de la maladie et d'une symptomatologie plus sévère.

Cependant on retrouve aussi dans le syndrome du X Fragile (CGG), un syndrome lié au chromosome X, si il y a répétition plus marquée de triplets, une sévérité accrue de la maladie sans qu'on puisse nécessairement parler ici d'un phénomène d'anticipation.

4.5. Mutation / Hétérogénéité

L'hétérogénéité des mutations conduit à des manifestations variables.

La même mutation peut induire des phénotypes différents.

Plusieurs maladies sont dues à un gène muté dont la structure est variable et qui est donc susceptible d'engendrer des effets différents se manifestant alors dans le phénotype. Dans la mucoviscidose (fibrose kystique) on décrit plusieurs centaines de mutations au site du gène *CFTR*. De plus dans cette maladie on retrouve des formes dites à prédominance pulmonaire ou d'insuffisance pancréatique et intestinale.



Fig. 6.38. La mucoviscidose (fibrose kystique)

À l'instar des mutations qui codent pour plus d'une maladie, l'inverse est aussi observé à savoir que plus d'un gène peut être responsable de la même maladie. Dans la dysplasie ectodermique les malformations des phanères et des dents (ongles dysplasiques, oligodontie et absence de cheveux) peut être due à trois gènes différents transmis sous forme dominante, liée au X, ou une forme récessive (plus rare) donnant tous un phénotype qualifié de semblable.

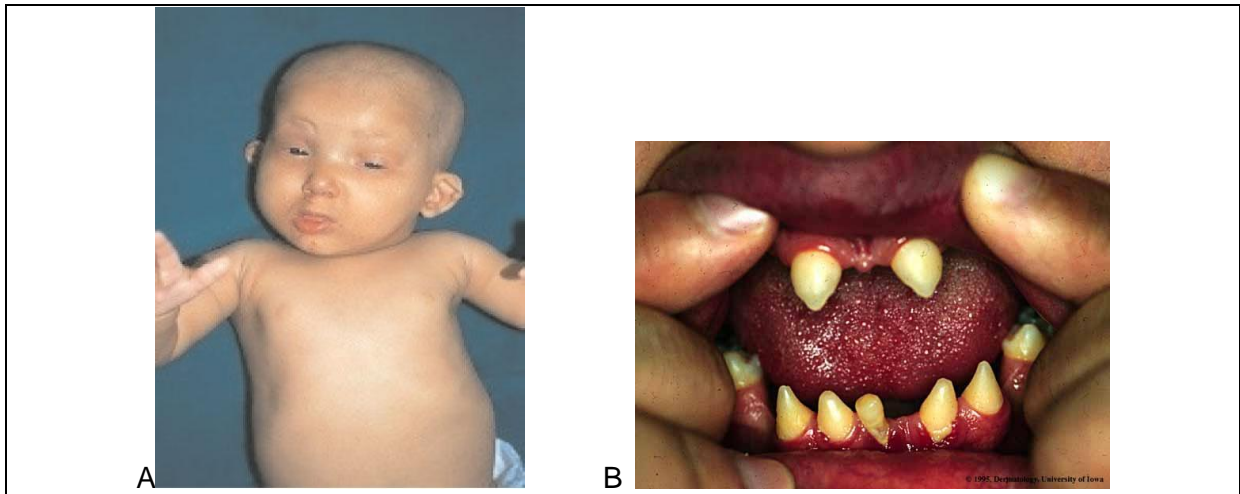


Fig. 6.39. La dysplasie ectodermique: les malformations des phanères et des dents

4.6. Disomies

Dans de rares circonstances des chromosomes homologues peuvent provenir du même parent. On dit alors qu'il y a disomie maternelle ou paternelle d'une paire de chromosomes homologues. Par exemple, un individu souffrant de mucoviscidose dont un seul des parents était porteur d'une mutation connue pour lequel le malade était homozygote, avait reçu deux chromosomes 7 du même parent porteur d'une mutation et aucun de l'autre. Les disomies sont rares et leurs effets sont encore mal connus.

4.7. Empreinte parentale

Au cours du développement les génomes d'origine maternelle et paternelle ne sont pas équivalents mais complémentaires suite à un phénomène épigénétique survenu en gamétogénèse. La fonction d'un gène peut varier selon qu'il est d'origine maternelle ou paternelle.

Une délétion sur le chromosome 15 (15q11-13) originant du complément chromosomique paternel va donner un syndrome de Prader Willi (Fig. 6.37). différent du syndrome d'Angelman observé si la délétion origine de la mère.



Fig. 6.40. Le syndrome d'Angelman (A) et syndrome de Prader Willi (B)

Dans certaines maladies le sexe du parent atteint peut influencer le degré de sévérité chez la personne à qui le gène mutant est transmis. Dans la dystrophie myotonique la maladie sera plus sévère, souvent congénitale si c'est la mère atteinte qui transmet la maladie alors que dans la maladie de Huntington la maladie sera plus sévère et de manifestation précoce si c'est le père qui l'a transmise. Dans ces deux exemples le rôle d'autres facteurs soit d'empreinte parentale ou de mutation mitochondriale n'est pas exclu.

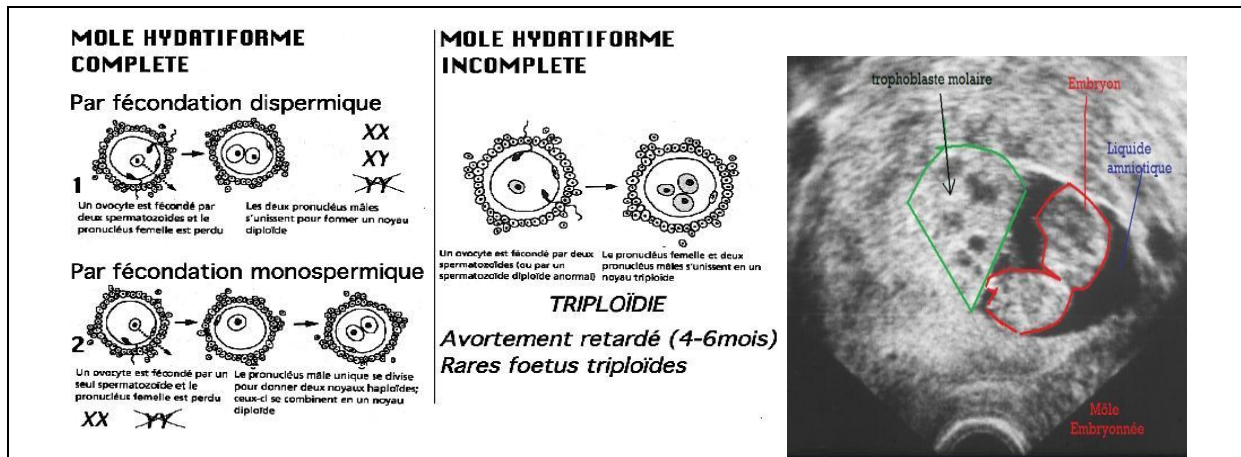


Fig. 6.41. La môle hydatiforme

Observation: La fécondation d'un ovule anucléé par un spermatozoïde, dont le complément haploïde a subi une duplication ou par une dispermie, serait responsable de la môle hydatiforme.

4.8. Interaction des gènes — co-facteurs

La fonction d'un gène est parfois régie par un ou d'autres gènes agissant à titre de régulateurs. Ainsi le gène en cause peut avoir une structure normale mais d'autres gènes ailleurs dans la chaîne métabolique ou l'absence de co-facteurs peuvent-être responsables de l'inhibition de l'activité de la protéine et l'apparition d'une maladie.

Pour certains individus le rachitisme est dû à une simple carence en vitamine D qui sera corrigée par l'ajout d'un supplément vitaminique dans l'alimentation. Pour d'autres il est dû à l'absence de la forme active de la vitamine D, une maladie autosomique récessive ou d'autres mutations touchant le métabolisme de la vitamine D.

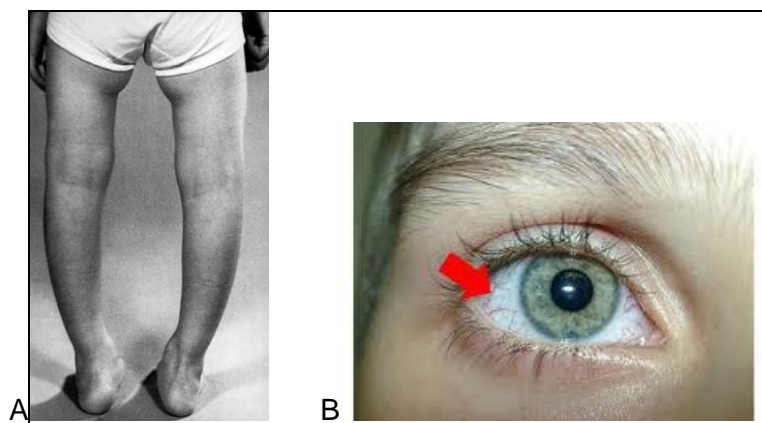


Fig. 6.42. Le rachitisme (A) et l'ataxie télangiectasique (B)

On retrouve des mutations de gènes suppresseurs du cancer, régulateurs de protéines (enzymes) ou de réparation de l'ADN. À titre d'exemples ces mutations seront à l'origine des défauts de réparation de l'ADN comme dans l'ataxie télangi-ectasique.

Chapitre 7

L'HÉRÉDITÉ NON MENDÉLIENNE

Prof. Dr. Maria Puiu

1. L'hérédité Multifactorielle

Définitions

Multiallélique: il existe pour 1 même locus toute une série d'allèles possibles; chaque sujet n'en possède que 2 et la transmission se fait sur le mode monogénique.

Multifactoriel:

Il existe pour un caractère donné, toute une série de gènes (et donc de loci) qui concourent à son établissement (synonymes: système polygénique, hérédité quantitative, facteurs multiples).

Leur étude génétique est complexe et mathématique.

Rôle adjuvant de facteurs environnementaux - exemples: taille d'un sujet, cardiopathies congénitales, épilepsie.

7.1.1. Hérédité quantitative continue

Distribution de la population selon une courbe de Gauss (exemple: taille). Notion de seuil souvent arbitraire.

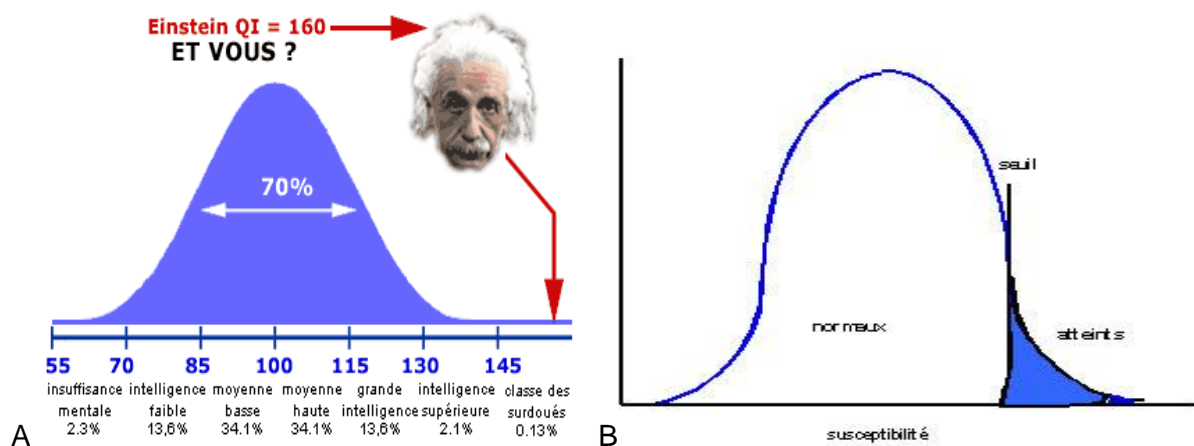


Fig. 7.1. La courbe de Gauss (A) et la notion de seuil (B)

1.2. Hérédité quantitative discontinue

Très souvent certains caractères ont une distribution discontinue binaire, c'est à dire existent ou n'existent pas chez un sujet (pied-bot, fente palatine, sténose du pylore, diabète, cardiopathies congénitales etc...) mais se transmettent comme s'il s'agissait de caractères multifactoriels: c'est un effet de seuil qui les fait apparaître discontinus: hérédité multifactorielle avec seuil. La partie droite de la courbe est alors définie avec précision par le seuil.

Les sujets apparentés aux sujets à droite du seuil ont plus de risque d'être atteints, et ce, d'autant plus que la parenté est plus proche. (Si p est la fréquence d'un caractère polygénique dans la population, le risque pour les apparentés au premier degré est d'environ racine de p).

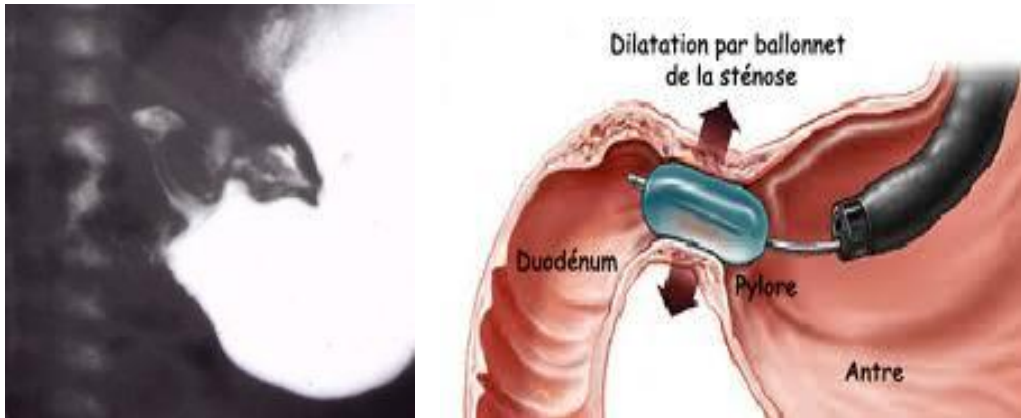


Fig. 7.2. La sténose du pylore

Le seuil peut être différent pour les hommes et les femmes pour certaines affections (sténose du pylore: les garçons sont 5 fois plus souvent atteints que les filles; luxation congénitale de la hanche environ 7 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes) - le risque de récurrence est plus élevé quand le premier né atteint est du sexe le moins susceptible.

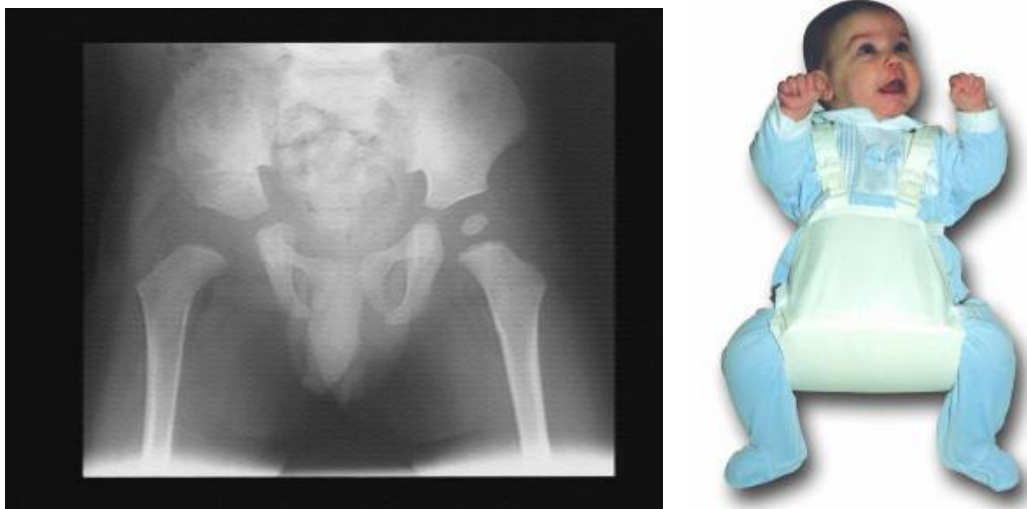


Fig. 7.3. La luxation congénitale de la hanche

La maladie est d'autant plus fréquente chez les apparentés au malade qu'elle est plus rare dans la population générale.

Pour une malformation donnée, plus l'expression est sévère, et plus le risque de récurrence est élevé.

Le risque augmente avec le nombre de sujets atteints dans la parentèle.

Il existe une influence de la consanguinité: un sujet qui a pour conjoint un apparenté a plus de chance de réunir les gènes qui ont provoqué une malformation donnée dans la famille, par copie, qu'en se mariant à un sujet pris au hasard dans la population générale. (Quand un couple a un enfant HOZ pour une maladie autosomique récessive, le risque des enfants suivants est le même, que les parents soient consanguins ou pas, soit 1/4. Si ce risque est plus élevé quand les parents sont consanguins que quand ils ne sont pas apparentés, l'hérédité est polygénique).

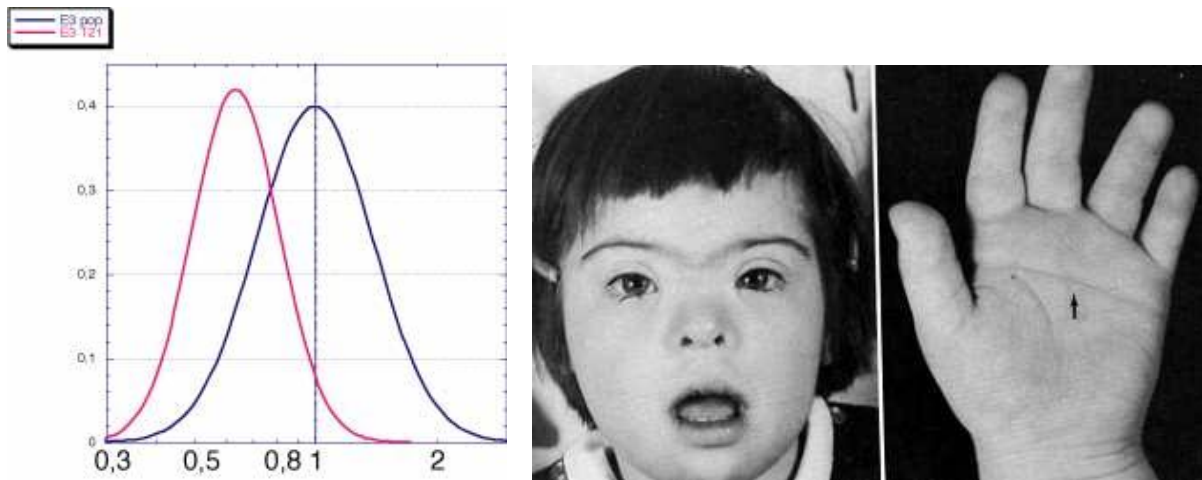


Fig. 7.4. Les analyses de la biologie médicale ont le plus souvent une distribution log-normale. Le résultat du dosage peut être exprimé en multiple de la médiane (MoM) en donnant par convention la valeur 1 à la médiane d'une série de référence. C'est en particulier le cas pour les marqueurs sériques de trisomie 21 utilisés pour calculer la probabilité de trisomie 21 d'un fœtus.

2. Multifactoriel et polygénique de trouble génétique (complexe)

Troubles génétiques peuvent être aussi complexes, multifactoriels ou polygénique, ce qui signifie qu'ils sont probables associées à des effets de plusieurs gènes en combinaison avec le mode de vie et des facteurs environnementaux.

Bien que les troubles complexes cluster souvent dans les familles, ils n'ont pas un patron de coupe à blanc d'héritage.

Est donc difficile de déterminer le risque d'hériter ou passant sur ces troubles.

Troubles complexes sont également difficiles à étudier et à traiter les parce que les facteurs spécifiques qui causent la plupart de ces troubles n'ont pas encore été identifiés.

Sur un pedigree maladies polygéniques ont tendance à «exécution dans les familles», mais les modèles de héritage ne sont comme pour les maladies mendéliennes.

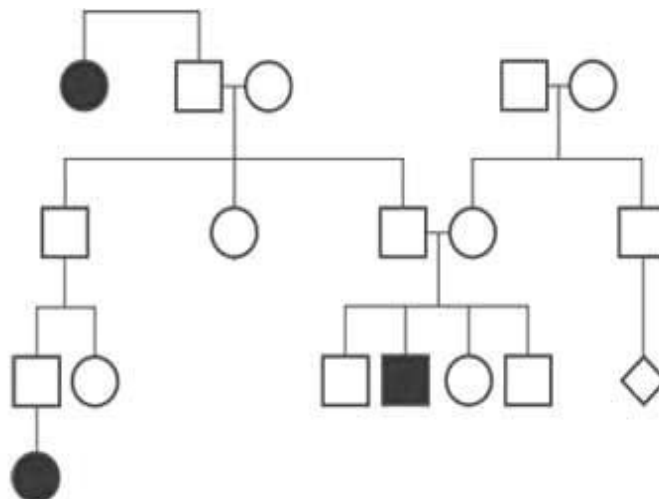


Fig. 7.5. Le pedigree des maladies polygéniques

Mais cela ne signifie pas que les gènes ne peuvent éventuellement être situés et étudiés. Il y a également une forte composante environnementale pour beaucoup d'entre eux (p. ex., tension artérielle).

Exemples de maladies héréditaires multifactorielles:

- Fente palatine
- Maladies cardio-vasculaires
- Epilepsie
- Schizophrénie
- Diabète
- Luxation de la hanche
- Strabisme
- Psoriasis etc.

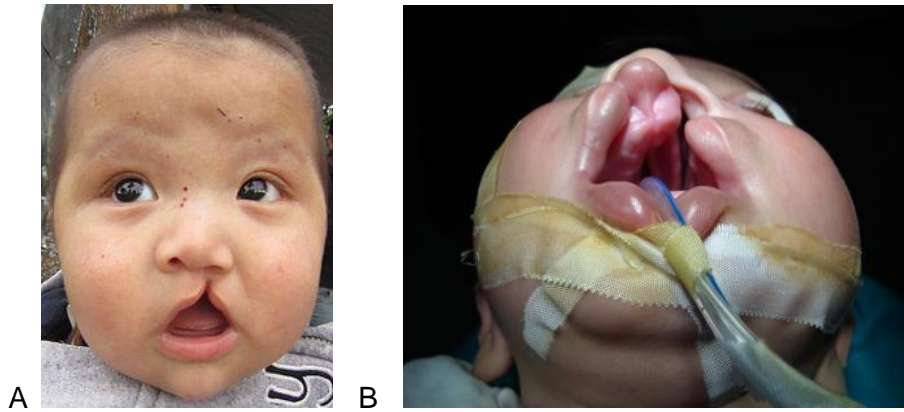


Fig. 7.6. La fente labiale (A) et palatine (B)



Fig. 7.7. La luxation congénitale de la hanche



Fig. 7.8. Le strabisme

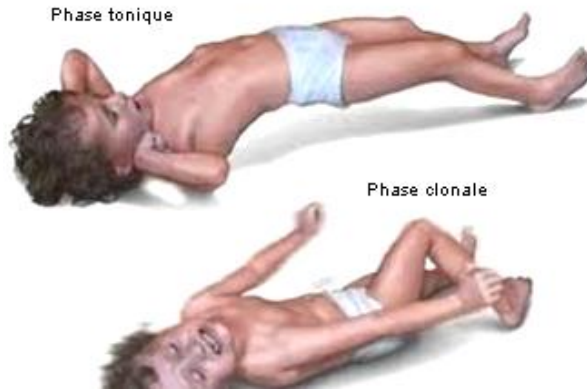


Fig. 7.9. L'épilepsie

3. L'hérédité mitochondriales

Les mitochondries proviennent d'anciennes bactéries anaérobies; --> elles ont leur propre DNA. Il existe donc un ADN extra nucléaire dans nos cellules.

ADN mitochondrial:

ADN circulaire de 16 kb, dont la séquence est entièrement connue.

37 gènes codant pour 13 protéines, des ARN ribosomiques, et des ARN de transfert.

Avec un code différent du code universel(!): Mito. Univ. UGA Trp STOP AUA Met Ile AGA/AGG STOP Arg.

Les mitochondries sont présentes dans l'ovocyte (en très grand nombre): hérédité *non mendélienne*: hérédité purement maternelle

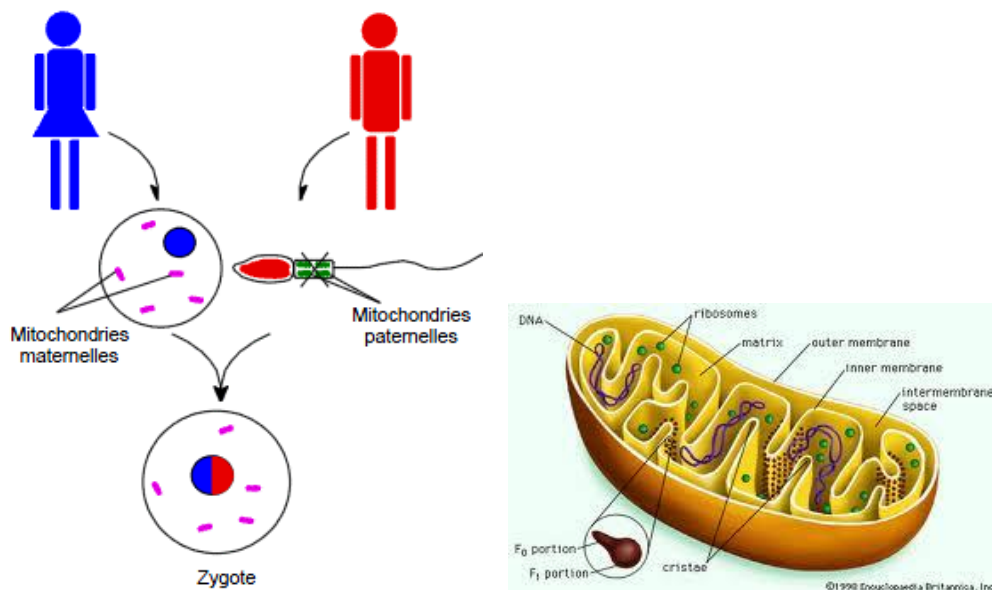


Fig. 7.10. L'hérédité mitochondriales est purement maternelle

Il existe des maladies héréditaires dues à des gènes mitochondriaux défectueux.

Les cytopathies mitochondriales sont souvent des pathologies à symptomatologie pléiotropique (multiple), car le déficit touche de nombreux organes; ex: syndrome de Pearson: insuffisance pancréatique exocrine, insuffisance médullaire / myélodysplasie, déficit musculaire, troubles hépatique, rénal, gastrointestinal.

Une maladie due à un gène mitochondrial défectueux est transmise:

- Uniquement par les femmes,
- A tous ses descendants.

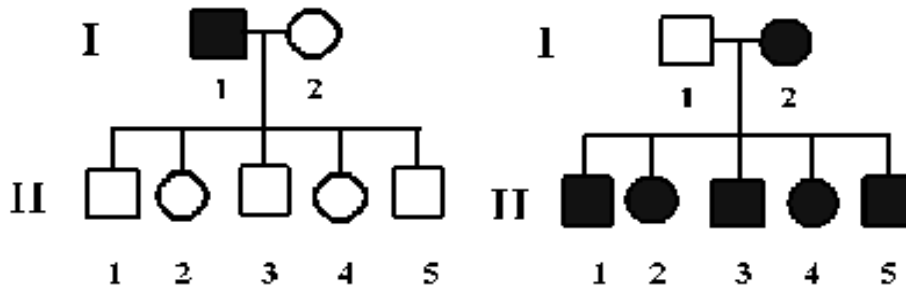


Fig. 7.11. Une maladie due à un gène mitochondrial

Souvent l'anomalie génétique n'est pas présente dans toutes - mais dans une partie seulement - des mitochondries transmises à la génération suivante; alors, selon le taux de mitochondries mutes (Fig. 7.12).

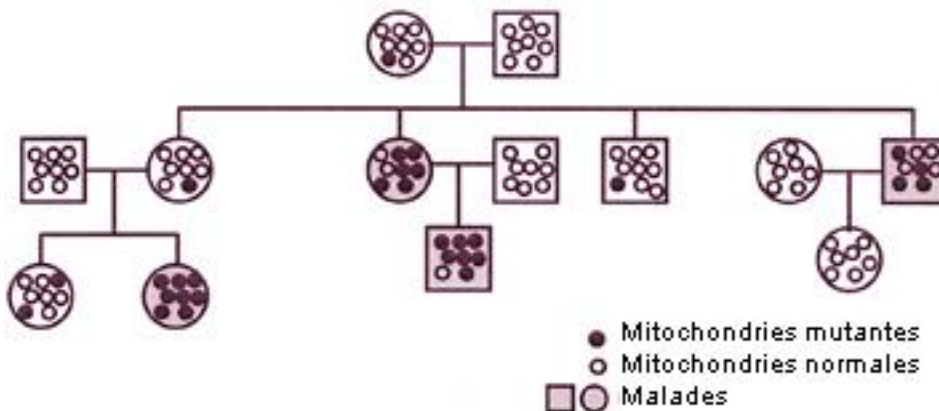


Fig. 7.12 Transmission mitochondriale

Expressivité variable

Note: Le terme "cytopathie mitochondriale" peut être ambigu: les cytopathies mitochondriales incluent non seulement les pathologies dues aux mutations des gènes mitochondriaux, mais aussi celles dues aux mutations des gènes nucléaires codant pour les protéines intervenant dans le métabolisme mitochondrial (enzymes de la chaîne respiratoire).

Exemples de maladies héréditaires mitochondriales:

- Atrophie optique de Leber
- Myopathies mitochondriales

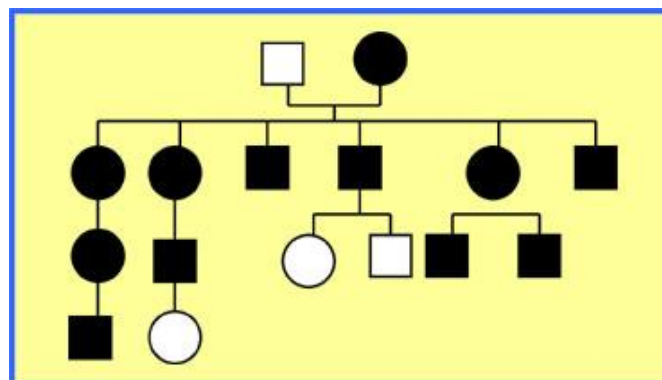


Fig. 7.13. Un généalogique de la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON) montrant l'hérédité maternelle de l'ADNmt.

4. Génétique des populations

La génétique des populations est l'étude de la distribution et des changements de la fréquence des versions d'un gène (allèles) dans les populations d'êtres vivants, sous l'influence des « pressions évolutives »

- sélection naturelle,
- dérive génétique,
- mutations, et
- migration.

Les changements de fréquence des allèles sont un aspect majeur de l'évolution, la fixation de certains allèles conduit à une modification génétique de la population, et l'accumulation de tels changements dans différentes populations peut conduire au processus de spéciation.

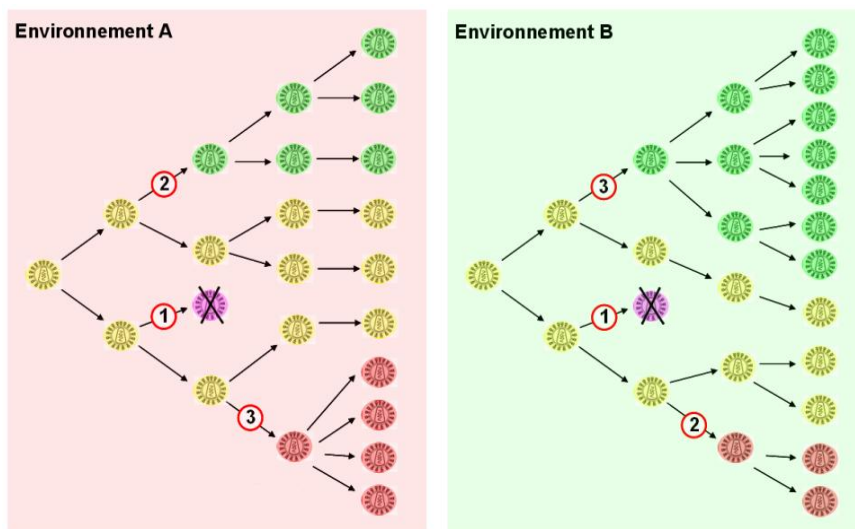


Fig. 7. 14. Sélection d'allèles en fonction de l'environnement dans lequel vivent les individus

Les changements de fréquence des allèles sont un aspect majeur de l'évolution, la fixation de certains allèles conduit à une modification génétique de la population, et l'accumulation de tels changements dans différentes populations peut conduire au processus de spéciation.

Discipline initiée dans les années 1920-1940

La génétique des populations est une application des principes fondamentaux de la génétique mendélienne à l'échelle des populations.

Cette application a permis de faire la synthèse entre la génétique mendélienne et la théorie de l'évolution, donnant ainsi naissance au néo-darwinisme (théorie synthétique de l'évolution).

La génétique des populations a des applications en épidémiologie où elle permet de comprendre la transmission des maladies génétiques, mais aussi en agronomie, où des programmes de sélection modifient le patrimoine génétique de certains organismes pour créer des races ou variétés plus performantes, ou plus résistantes à des maladies.

Elle permet également de comprendre les Mécanismes de conservation et Mécanismes de disparition des populations et des espèces (Génétique de la conservation).

C'est une discipline des sciences de la vie faisant un fort usage d'outils mathématiques

Introduction

Les êtres humains, comme tous les êtres vivants possèdent de l'ADN. L'étude de l'ADN d'une population et sa comparaison avec l'ADN d'autres populations sont la base de la génétique des populations.

Notre ADN peut parfois muter, c'est-à-dire qu'un des éléments de qui le constituent se transforme lors de la recopie de cet ADN.

Le résultat de cette mutation s'appelle polymorphisme nucléotidique simple (SNP en anglais).

Cette mutation arrive très approximativement une fois toutes les 25 à 500 générations pour l'ADN-Y pour l'ADN-mt

Comme décrit ci-dessous, les mutations de l'ADN-Y et de l'ADN-mt sont utilisées pour caractériser des groupes de populations. Par ailleurs, ces deux ADN sont réputés peu sujets à la sélection naturelle et donc adaptés au suivi de l'évolution des populations.

4.1. Marqueurs génétiques

Pour caractériser un chromosome, on utilise des marqueurs génétiques.

Il existe différents types de marqueurs, les plus utilisés sont les marqueurs SNP (qui définissent la mutation d'une seule base), ils sont utilisés entre autres pour définir les arbres des filiations de l'humanité.

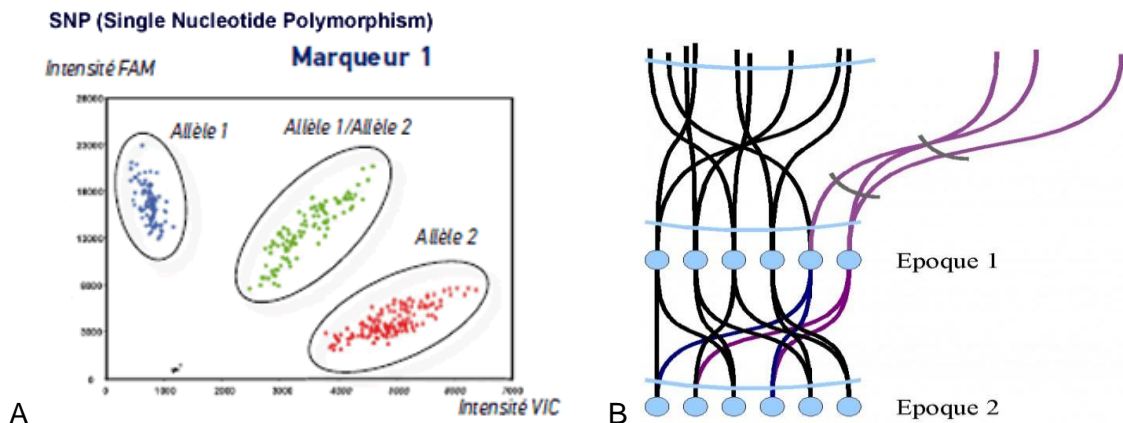


Fig. 7.15. Différents allèles identifiés par la technique SNP (A); évolution temporelle de 2 allèles (B)

Les marqueurs STR (Short Tandem Notice ou encore *microsatellites*).

Un chromosome contient des séquences répétées de nucléotides (de paires de bases). Le nombre de répétitions varie d'une personne à l'autre. Un STR du chromosome Y est désigné par un nombre DYS (DNA Y-chromosome Segment number).

4.2. Définition de la population

La population étudiée par la génétique des populations est un ensemble d'individus qui montrent une unité de reproduction: les individus d'une population peuvent se croiser entre eux, ils se reproduisent moins avec les individus des populations voisines, desquelles ils sont géographiquement isolés.

Une population n'est donc pas une espèce, mais est déterminée par des critères d'ordres spatiaux, temporels et par un patrimoine génétique, qui est un génome collectif, somme de génotypes individuels (pools de gènes).

L'évolution du patrimoine génétique au cours des générations est étudiée par la génétique des populations.

Cette *population idéale* reste un modèle d'étude, et correspond très rarement à la réalité. Dans la mesure où des critères spatio-temporels rentrent en ligne de compte, les limites d'une population sont la plupart du temps très incertaines.

Ces limites dépendent ainsi de

- la répartition spatiale et temporelle des individus,
- de leur mobilité,
- de leur mode de reproduction,
- de leur durée de vie,
- de leur sociabilité, etc.

4.3. Mutation, dérive, sélection et migration

Des mutations, l'effet fondateur, la dérive génétique, les pressions de sélection variables sont à la source de l'évolution.

Elles conduisent à des différences génétiques entre populations de plus en plus importantes, différences desquelles peut résulter la spéciation.

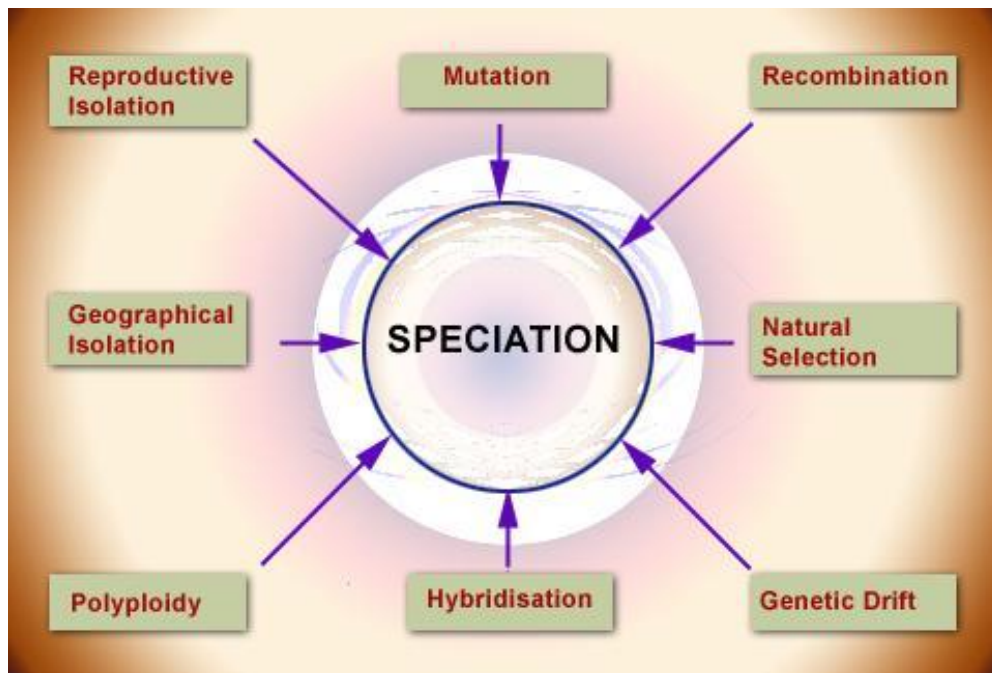


Fig. 7.16. Spéciation

4.4. Mutations

La variabilité génétique est le résultat des mutations qui font apparaître de nouveaux allèles

Les mutations créent de nouveaux allèles, elles peuvent être de différents types :

- mutations ponctuelles;
- modifications de la structure chromosomique. Il en existe plusieurs types (translocation, délétion, duplication, inversion);
- changement du nombre de chromosomes:
- aneuploïdie : perte ou ajout de chromosomes (ex trisomie)
- polyploïdie
- mutation neutre : on appelle neutres les mutations qui n'ont pas d'effet sur l'organisme où elles se produisent;
- mutation létale : on appelle létales les mutations qui diminuent l'espérance de vie.

4.5. Dérive et sélection

Provoquent des variations de fréquence des allèles à l'intérieur d'une population.

La dérive génétique est l'effet du hasard: si les gamètes de quelques individus seulement forment la génération suivante, alors les allèles de ces individus ne sont pas forcément représentatifs de la génération parentale.

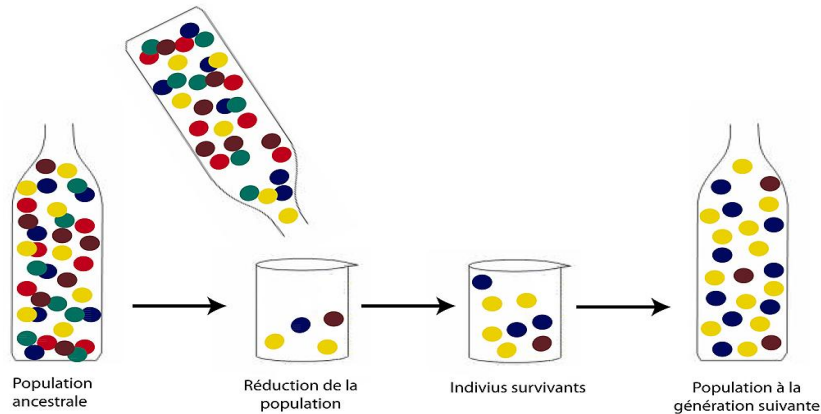


Fig. 7.17. Dérive génétique

Ainsi la dérive génétique est d'autant plus marquée que la population est de petite taille. La sélection naturelle favorise quant à elle les individus qui portent des allèles leur procurant un avantage sélectif, c'est-à-dire qui augmente leur chance de reproduction

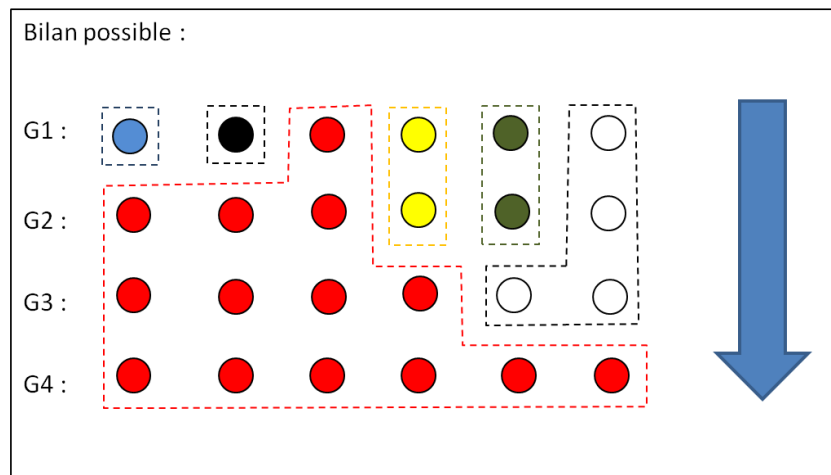


Fig. 7.18. La sélection naturelle

4.6. Migrations

L'effet fondateur: la fréquence allélique d'un groupe migrant peut ne pas être représentative de la population dont il est issu. Par ex, un allèle peu fréquent peut être surreprésenté.

Les migrations sont l'occasion de transmission d'allèles d'une population à l'autre. Elles modifient bien évidemment la fréquence des allèles dans les populations concernées.



Fig. 7.19. Migrations

4.7. Régimes de reproduction

L'efficacité de la sélection dépend du régime de reproduction.

Au sein d'une population, tous les individus peuvent se reproduire entre eux avec la même probabilité (on dit alors que la population est panmictique).

Dans le cas contraire, ils peuvent se reproduire davantage avec eux-mêmes ou avec des apparentés - plus proches géographiquement - qu'avec les autres individus de la population.

On parle alors de régime fermé, ou **consanguin**. Enfin, ils peuvent se reproduire moins souvent avec leurs proches qu'avec le reste de la population.

S'il existe des systèmes d'auto-incompatibilité ou des règles sociales d'évitement), et on parle alors de régime ouvert.

Lorsqu'un individu se reproduit avec

- lui-même, on parle **d'autofécondation** (nonhuman,).
- d'autres individus (apparentés ou non), on parle **d'allofécondation**.



Fig. 7.20. L'exemple d'un mariage consanguin.

Chapitre 8

LES MALADIES METABOLIQUES

Dr. Cristina Gug

Les maladies moléculaires sont des anomalies géniques qui produisent des troubles:

- de la synthèse,
- de la structure et / ou
- de la fonction des protéines (enzymes),

avec des conséquences sur le développement d'une ou plusieurs chaînes métaboliques et la formation - dans certains cas - de produits intermédiaires, toxiques.

La diminution ou l'absence d'une enzyme due à des mutations de gènes génère une maladie métabolique qui est aussi appelée enzymopathie (erreur innée de métabolisme).

L'apparition de maladies moléculaires métaboliques s'installe généralement à la naissance ou plus tard dans la vie.

L'identification et le diagnostic permet d'élucider

- l'étiopathogénie,
- leur différenciation par rapport à d'autres symptômes avec des états pathologiques similaires,
- l'initiation du traitement et
- un régime alimentaire approprié et
- le dépistage des membres de la famille porteurs du gène pathologique (hétérozygotes).

1. Erreurs héréditaires du métabolisme des acides aminés

1.1. Phénylcétonurie, une enzymopathie en transmission autosomique récessive, est l'une des premières erreurs innées décrites dans le métabolisme des acides aminés.

La gène de la phénylalanine-hydroxylase (PAH) se trouve dans la région q22-q24.1 du chromosome 12 (Fig. 8.1.). A ce jour, ont été décrites 528 mutations différentes sur ce gène.

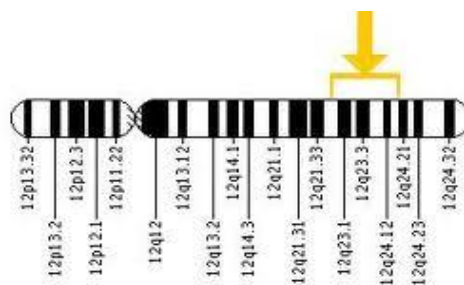


Fig. 8.1. Le gène PAH se trouve dans la région q22-q24.1 du chromosome 12

La phénylcétonurie est exprimée phénotypiquement chez les enfants homozygotes pour le gène pathologique, provenant des parents hétérozygotes (apparemment en bonne santé) porteurs du même type de mutation.

La maladie est causée par une mutation du gène de l'enzyme phénylalanine-hydroxylase (PAH) (Fig. 8.2.).

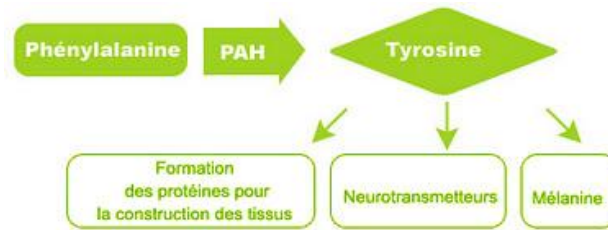


Fig. 8.2. La chaîne du métabolisme de la phénylalanine (Phe) est interrompue

La chaîne du métabolisme de la phénylalanine (Phe) est interrompue, accumulant des produits métaboliques intermédiaires comme l'acide phénylacétique et phénylpyruvique, ayant leur action toxique sur le tissu nerveux.

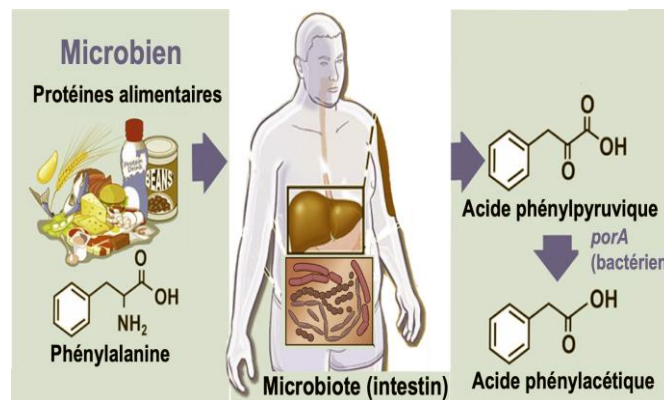


Fig. 8.3. Accumulation des produits métaboliques intermédiaires comme l'acide phénylacétique et phénylpyruvique

Des produits intermédiaires du métabolisme Phe génère, peu après la naissance, de troubles de la fonction

- des noyaux cérébrales et
- du système nerveux central,

avec des convulsions, en s'installant progressivement l'oligophrénie phénylpyruvique.

En bloquant la chaîne métabolique de PAH, on empêche la synthèse de mélanine, ce qui donne aux patients un degré de dépigmentation mélanique (Fig. 8.3).



Fig. 8.4. Patient avec l'oligophrénie phénylpyruvique est un degré de dépigmentation mélanique

Compte tenu de l'évolution grave de la phénylcétonurie, on a lancé *une série de tests de dépistage* pour détecter la maladie dès la naissance, pour établir un régime restrictif (du lait sans Phe) et ainsi de limiter l'installation des troubles dans le système nerveux central.

Il faut donc supprimer de l'alimentation presque toutes sources de protéines animales et végétales. A proscrire de leur assiette la viande, le lait, les œufs, l'aspartame à réduire leur consommation de féculents.

Aujourd'hui, la phénylcétonurie est traitée dès la naissance, l'enfant se développe normalement si l'on respecte le régime alimentaire spécifique qui lui est prescrit (Fig. 8.4.). Pour les familles, c'est un vrai combat au quotidien.

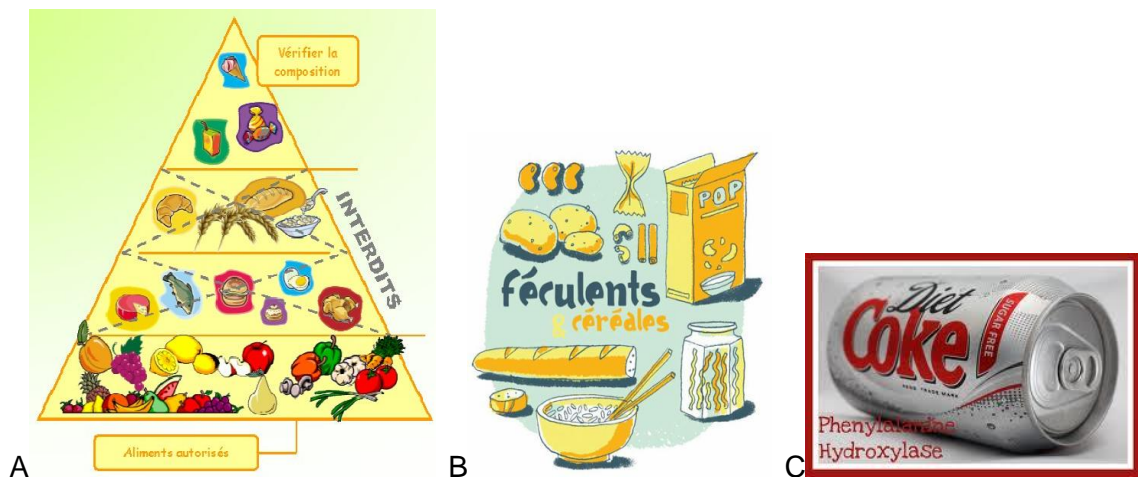


Fig. 8.5. Le régime alimentaire spécifique en Phénylcétonurie: aliments autorisée (A) et aliments interdits (A, B, C)

La prévalence (Fig. 8.6.) de la Phénylcétonurie a une considérable variabilité géographique. en Europe elle est estimée à 1:10.000 naissances vivantes. Dans certains pays comme Irlande et Italie sont des valeurs supérieures. La prévalence est particulièrement haute en Turquie avec 1:4.000 naissances vivantes. Dans les populations finnoise, africaine et japonaise la Phénylcétonurie est plus rare.

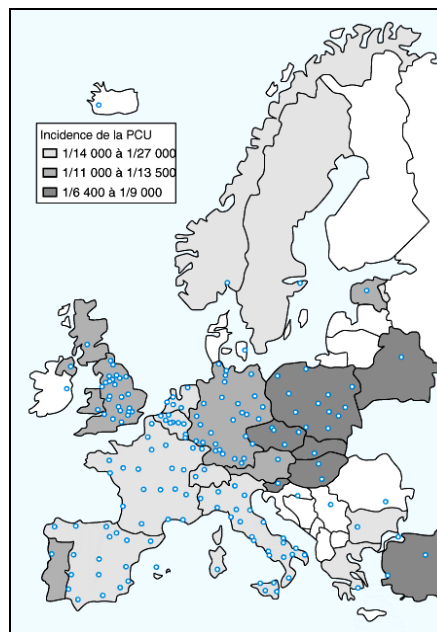


Fig. 8.6. La prévalence de la Phénylcétonurie en Europe

1.2. Cystinurie

La cystinurie est une anomalie du transport des acides aminés dans le tubule rénal caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine.

Elle peut apparaître à tout âge, mais cela varie selon les ethnies et la géographie.

- 1/2.500 personne affectée dans les populations libyenne juive;
- 1/100.000 (plus généralement 1/7.000) en Suède.

Apparition des premiers symptômes généralement vers 15-20 ans (colique néphrétique).

Les chances sont augmentées chez les Hommes (+50% de chance sur toute la vie) avec une apparition fréquente de symptômes avant 3 ans.

Apparition de lithiase bilatérale (formation de calculs des deux côtés) dans 75% des cas, récidive égale à 60%.



Fig. 8.7 calculs rénaux de cystine

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive ou semi-dominante.

Mutations sont in gènes:

- SLC3A1 (2p21)
- SLC7A9 (19q13.11).

Gènes codent les sous-unités des transporteurs transépithéliaux pour les acides aminés dibasiques (cystine, ornithine, lysine, arginine).

Un dysfonctionnement de ces transporteurs entraîne une accumulation de cystine dans les tubules rénaux, puis une précipitation de cristaux de cystine, puis la formation de calculs.

Le médecin peut pratiquer un examen physique. Pour les patients, d'importantes douleurs au bas du dos sont indicatives de la formation de calcul (les reins sont soumis à une plus grande tension que la normale).

On utilise pour la confirmation du diagnostic, différentes méthodes de laboratoire. Par exemple le dosage de cystine urinaire (méthode biochimique). Chez les porteurs homozygotes, on retrouve une concentration de 300-400 mg/L de cystine dans les urines.

L'utilisation d'échographie et de scanner reste une des méthodes les plus efficaces à ce jour. Un diagnostic par un test de génétique moléculaire permet la confirmation finale des soupçons.

Le traitement implique:

- Hydratation.
- Alcaliniser les urines.
- Traitement chélateur de la cystine.
- Surveillance protéinurie par bandelettes urinaires.
- Lithotripsie extracorporelle (calcul <12mm).
- Chirurgie.

Pronostic est bon, même si faible observance des patients et chirurgie peuvent amener une insuffisance rénale.

2. Erreurs héréditaires du métabolisme des hydrocarbures

2.1. La galactosémie est le résultat d'un gène erroné, qui devrait spécifier l'enzyme nécessaire pour le métabolisme du galactose. Dans le cas de la galactosémie, il y a une concentration de galactose dans le sang (normalement, on ne la trouve pas, pour ainsi dire) (Fig. 8.8.).

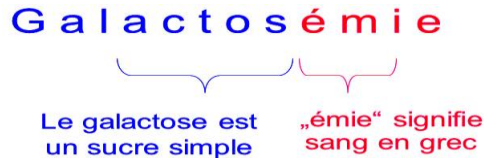


Fig. 8.8. La signification du mot galactosémie

Il s'agit d'une transmission autosomique récessive (Fig. 8.6.); pour la détermination de la galactosémie peuvent être impliquées des combinaisons alléliques, ce qui explique l'hétérogénéité symptomatique des diverses formes phénotypiques de la maladie.

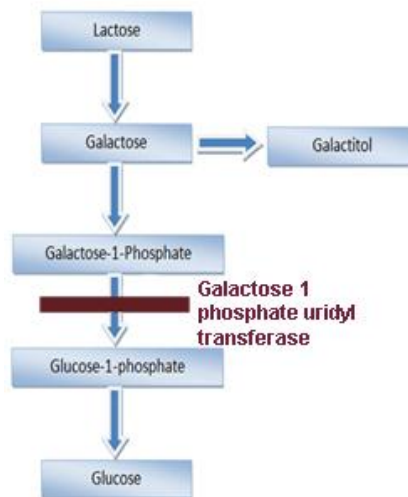


Fig. 8.9. L'enzyme déficiente perturbe la chaîne métabolique

Les différentes formes de galactosémie sont dues à des mutations des gènes: *GALT* (9p13), *GALK1* (17q24), et *GALE*, (1p36), codant les 3 enzymes-clé du métabolisme du galactose. Les 3 maladies ont un mode de transmission autosomique récessif.

Pour un diagnostic précoce (même prénatal), on utilise des tests de dépistage, pouvant ainsi établir un régime approprié immédiatement après la naissance, en évitant l'évolution de la maladie.

L'incidence est très variable dans les autres groupes ethniques, avec un taux plus élevé rapporté dans la population des gens du voyage en Irlande, peut-être par consanguinité.

2.2. Les intolérances héréditaires au fructose, maltose, saccharose (Fig. 8.10, 8.11.) représentent un groupe d'enzymopathies de détermination autosomique récessive ou autosomique dominante avec une pénétrance intermédiaire, qui produisent des troubles intestinaux après l'ingestion de fructose, maltose, saccharose, lactose à cause des déficiences enzymatiques.

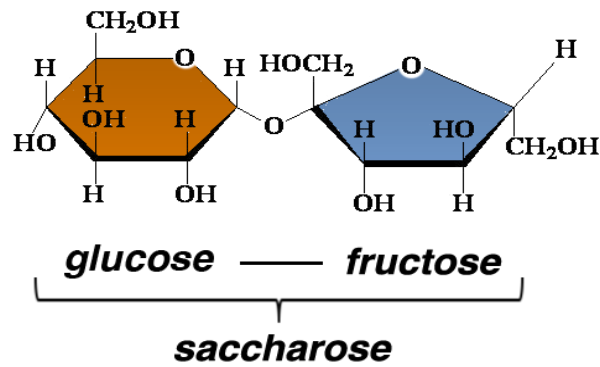


Fig. 8.10. Le saccharose (sucrose)



Fig. 8.11. Les fruits, le saccharose, maltose et le lait

L'expression phénotypique des mutations du gène est variée d'une personne à l'autre et généralement douce, et les symptômes diminuent après un régime alimentaire approprié.

Pour un diagnostic précoce (même prénatal), on utilise des tests de dépistage, pouvant ainsi établir un régime approprié immédiatement après la naissance, en évitant l'évolution de la maladie.

2.3. Les intolérances héréditaires au lactose

Le gène LCT (MCM6) est situé sur le chromosome 2q21.3-2q22.1. L'existence d'un polymorphisme C / T en position 13910 du gène de la lactase conditionne la quantité de lactase dans l'intestin.

Un SNP (polymorphisme nucléotidique unique) apparaît, qui est une mutation de type substitution en position 13910 : cytosine (CCG) avec la thymine (CTC).

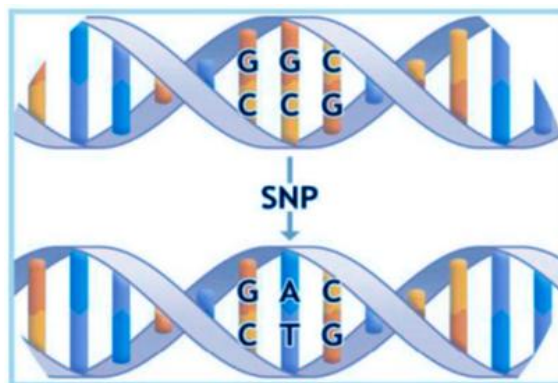


Fig. 8.12. SNP (polymorphisme nucléotidique unique) qui apparaît en position 13910 du gène LCR

Le génotype 13910CC est ancestral et le génotype 13910TC est apparu au cours de l'évolution, plus précisément lors de la migration vers le Nord de la population humaine. Les personnes ayant le génotype 13910TT digèrent très efficacement le lait et les produits dérivés, comme le fromage blanc, le fromage cottage. Ceux avec le génotype 13910CC ne

peuvent consommer que des produits dérivés du lait fermenté. Il est considéré comme un polymorphisme et non comme une mutation car il est porté par un grand nombre de personnes.

Le génotype 13910CC détermine une prédisposition génétique claire à l'intolérance primaire au lactose. Il associe un risque accru d'ostéoporose et de fractures en raison d'une faible densité minérale osseuse.

Le principal symptôme: diarrhée due à l'effet osmotique des disaccharides. Le régime avec lactose entraîne l'apparition d'une fermentation bactérienne des molécules de lactose dans le côlon et l'apparition de symptômes tels que: sensation de plénitude gastrique, météorisme, douleurs abdominales coliques.

Une faible absorption du glucose dans l'intestin grêle peut induire temporairement un état d'hypoglycémie et de fatigue.

Les symptômes du «syndrome du côlon irritable» apparaissent à l'âge adulte.

Les nourrissons peuvent être nourris avec du lait sans lactose, puis des compléments alimentaires contenant l'enzyme lactase peuvent être administrés.



Fig. 8.13. Régime approprié immédiatement après la naissance sans lactose

3. Maladies de stockage des mucopolysaccharides

3.1. Mucopolysaccharides de type I (syndrome de Hurler)

Le syndrome de Hurler est causé par des mutations du gène IDUA (4p16) qui provoquent un déficit enzymatique alpha-L-iduronidase. Des mucopolysaccharides complexes appelés glycosaminoglycanes partiellement dégradés sont stockés dans le muscle strié, le myocarde, le foie, provoquant des lésions multisystémiques.



Fig. 8.14. Mucopolysaccharides type I ou Syndrome de Hurler (A) et type II ou Syndrome de Hunter (B)

3.2. Mucopolysaccharides de type II (syndrome de Hunter)

Le syndrome de Hurler est causé par des mutations dans le gène IDS (Xq28) qui provoque la déficience de l'enzyme iduronate-2-sulfatase.

Un diagnostic précoce et l'introduction d'un traitement enzymatique substitutif aident à ralentir, voire arrêter la progression de la maladie.

Les caractéristiques les plus courantes comprennent :

- les anomalies squelettiques,
- le déclin neurologique,
- la cardiomyopathie,
- les traits du visage grossiers.

4. Maladies de stockage des lipides complexes

4.1. L'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire autosomique dominante avec une pénétrance variable en fonction de la forme allélique; cependant, on distribue l'hypothèse de détermination polygénique, impliquant plusieurs gènes.

La principale mutation est celle du gène LDLR (19p13) qui code la spécification des récepteurs membranaires pour les lipoprotéines de basse densité (ou LDL pour «low density lipoprotein» en anglais) qui transportent le cholestérol et se lient aux récepteurs LDL formant un complexe collecteur.

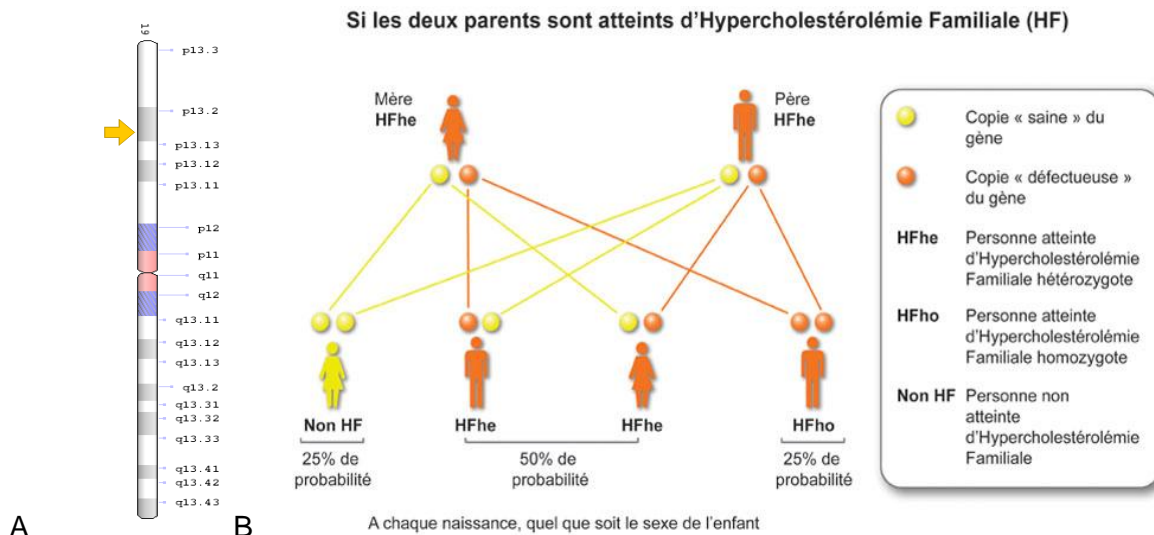


Figure. 8.15. (A) Le gène LDLR est situé sur le chromosome 19, (B) L'hypercholestérolémie familiale héréditaire est transmise autosomique dominante

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale héréditaire (Fig. 8.15.), le nombre de récepteurs membranaires pour LDL est très faible ou anormal et ne se lie pas au LDL plasmatique (Fig. 8.16.).

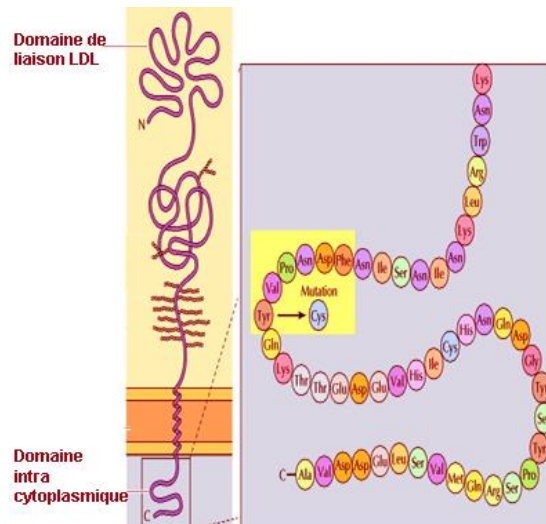


Fig. 8.16. Le récepteur LDL dans la membrane hépatocitaire

Cela conduit à une augmentation significative du cholestérol plasmatique et donc la formation de plaques d'athérome dans l'endothélium artériel (Fig. 8.17.). Consécutivement, on remarque hypertension, réduction de la circulation coronaire et cérébrale, risque majeur pour les attaques cardiaques, vasculaires et cérébrales.

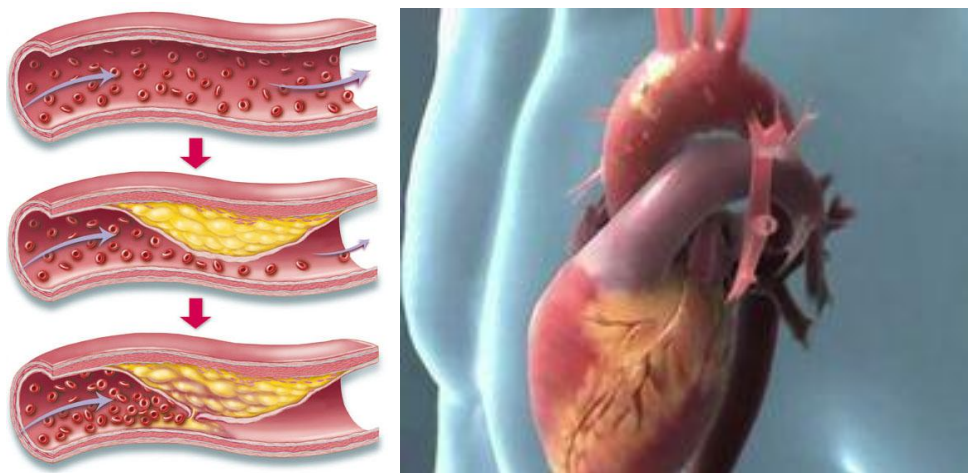


Fig. 8.17. La formation de **plaques d'athérome** dans l'endothélium artériel; risque majeur pour les **attaques cardiaques**

<ul style="list-style-type: none"> • Age • Antécédents familiaux • Tabagisme • Pression artérielle systolique 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholestérol • LDL-cholestérol • Triglycérides
---	---

Fig. 8.18. Les facteurs des risqué pour l'événement coronariens aigus

En outre, les patients présentent des dépôts de cholestérol et sous-cutanés (Fig. 8.19), comme xanthomes autour de la région d'Achille, de la main, la peau des paupières (xanthélasma) etc. Dans la forme homozygote, l'évolution de la maladie est très grave, le décès survient pendant l'âge jeune.



Fig. 8.19. Xanthélasma (A) et les xanthomes (B,C)

Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité en France. Chaque année, en France, 180000 personnes meurent de maladies cardiovasculaires.

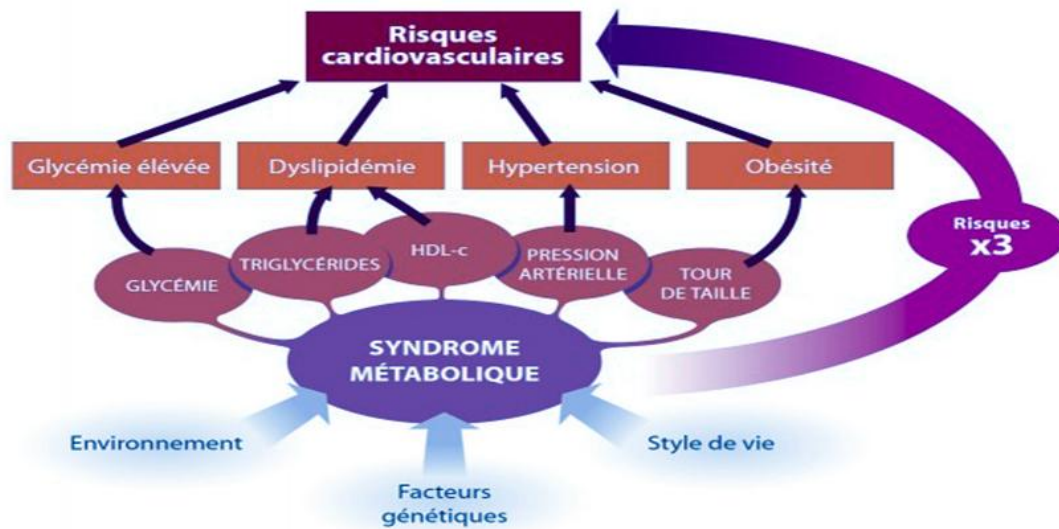


Fig. 8.20. Causes et facteurs déterminants du syndrome métabolique

4.2. La maladie de Gaucher

À l'échelle mondiale, on estime que la morbidité de la maladie de Gaucher est comprise entre 1 : 40.000-100.000, et dans certains groupes ethniques beaucoup plus élevée.

Le gène GBA est situé sur la région 1q21 code pour l'enzyme glucocérebrosidase. Plus de 420 mutations du gène GBA ont été signalées dans des bases de données internationales. La mutation 1226A>G est plus courante chez les Juifs ashkénazes, les Espagnols et les Portugais.

Le déficit en glucocérebrosidase entraîne l'accumulation de dépôts de glucosylcéramide (ou glucocérebroside) dans les cellules du système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse (cellules de Gaucher).

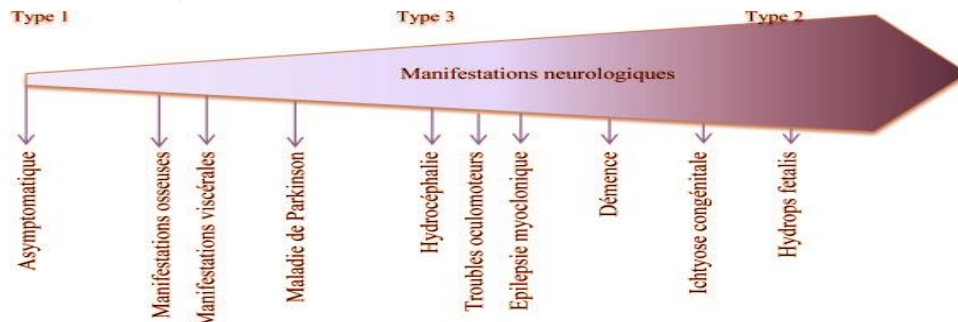


Fig. 8.21. Le spectre des manifestations cliniques dans les 3 formes de la maladie de Gaucher

Il y a trois formes principales (types 1, 2 et 3).

Les manifestations cliniques:

La MG de type 1 (90% des cas):

- chronique, non neurologique,
- associée organomégalie (rate, foie)
- atteinte osseuse (douleurs, ostéonécrose, fracture pathologique)
- cytopénies.

Le type 2, aigu neurologique, est caractérisé par:

- une atteinte précoce du tronc cérébral, rapidement évolutive
- une organomégalie,
- le décès des patients avant l'âge de 2 ans

Le type 3, subaigu neurologique

- touchant l'enfant ou l'adolescent
- caractérisé par une encéphalopathie progressive (apraxie oculomotrice, épilepsie, ataxie)
- s'associant aux manifestations systémiques du type .

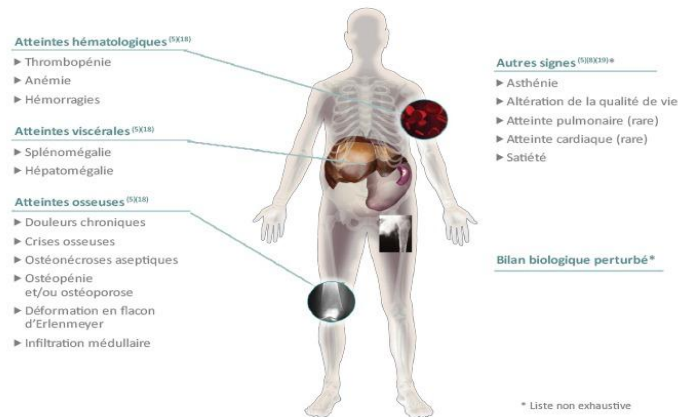


Fig. 8.22. Tableau clinique de la maladie de Gaucher de type 1

Il existe une thérapie de remplacement enzymatique par la glucocérébrosidase intraveineuse recombinante (IMIGLUCERASE).

Le risque d'avoir un autre enfant atteint de la maladie de Gaucher est de 25% = 1/4.

Un diagnostic prénatal avec un test génétique du gène GBA est recommandé pour chaque future grossesse.

4.3. La maladie de Tay-Sachs

Le gène **HEXA** est situé sur 15q et code pour l'enzyme bêta-hexosaminidase. Une carence enzymatique conduit à l'accumulation d'acides gras dans les cellules nerveuses.

La maladie de Tay-Sachs, aussi appelée idiotie amaurotique familiale (en d'autres termes: déficit intellectuel sévère et cécité héréditaires) est une maladie génétique lysosomale du groupe des lipidoses à transmission *autosomique récessive*.

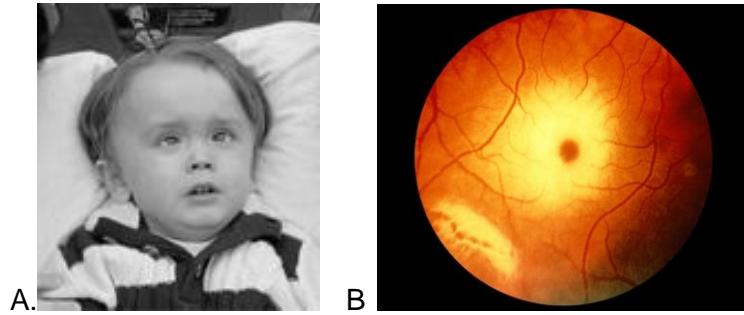


Fig. 8.23. (A) Enfant atteint de la maladie de Tay-Sachs; (B) Macula "tache rouge cerise" à l'examen de à l'examen du fond d'œil.

Les manifestations cliniques:

- troubles neurologiques sévères,
- déficience mentale,
- perte de motricité
- macula «tache rouge cerise» à l'examen du fond d'œil.

La maladie est progressivement neurodégénérative.

5. Troubles héréditaires des pigments

5.1. Troubles héréditaires des porphyrines (porphyrie)

Les porphyries se produisent comme résultat des troubles de synthèse de l'hème, étant caractérisées par la synthèse excessive de certains précurseurs et composés de porphyrine. Chaque phase du métabolisme est contrôlée par une enzyme spécifique.

Les mutations de ces enzymes sont responsables de la porphyrie génétiquement déterminée.

Du point de vue étiopathogénique, les porphyries sont divisées en:

- porphyrie de détermination génique (monogénique);
- porphyrie de détermination multifactorielle (génique et facteurs toxiques);
- porphyrie de détermination épigénétique (facteurs toxiques).

En général, dans toutes les formes sont présentes de maladies de

- la peau (érythème, photosensibilité),
- troubles du foie,
- rarement troubles neurologiques.

On connaît des formes cliniques différentes:

- porphyrie érythro-poïétique congénitale (autosomique récessive),
- porphyrie hépatique (autosomique dominante),
- porphyrie cutanée (autosomique dominante).



Fig. 8.24 Les porphyries: (A, B) *Photodermatite*, (C) *Erichromontie*,

Les symptômes

1. *Photodermatite*. Celle-ci consiste en une hypersensibilité à la lumière: des éruptions cutanées. Les médecins proposent à leurs patients de vivre dans la plus grande obscurité (Fig. 8.14 A, B): Les malades sont souvent d'une pâleur cadavérique.
2. *Troubles neuropsychiatriques*. Ceux et celles qui sont atteints deviennent alors parfois violents et irritables.
3. *Pilosité surabondante*.
4. *Erichrodontie*: les dents se déforment, Ce qui est intrigant, c'est que ces dents sont alors colorées d'un rouge brunâtre, et elles sont fluorescentes dans le noir (Fig. 8.14 C). On peut remarquer aussi, que les lèvres et l'urine des malades sont également d'une couleur pourpre.
5. *Douleurs abdominales*. Des douleurs abdominales insupportables sont dues à la dilatation splénique Fig. 8.15. Et aujourd'hui, la porphyrie est devenue une conclusion à certains de maux de ventres inexplicables.

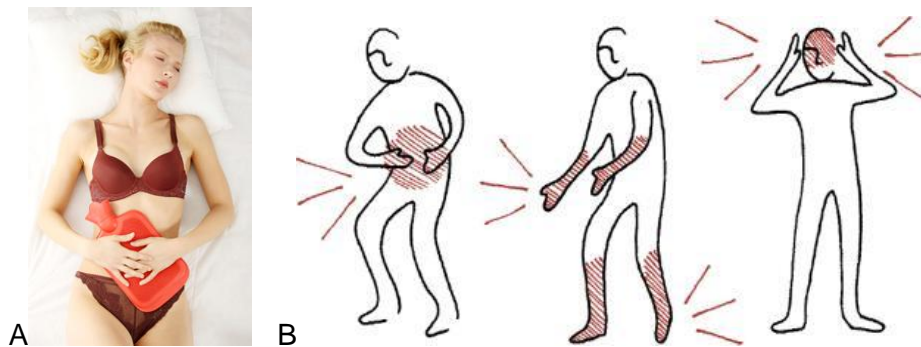


Fig. 8.25. Les porphyries: (A) (B) douleurs abdominales.

Les porphyries commencent en fonction de facteurs qui favorisent l'expression des gènes dans le phénotype. L'évolution est en rafales, mais bénigne. Les déclencheurs comprennent:

- les substances toxiques de l'environnement,
- l'alcool
- certains médicaments (barbituriques, anesthésiques, les sulfamides)
- hormones stéroïdes, convalescence etc.

5.2. Troubles héréditaires avec un excès d'hémosidérine

L'hémochromatose a une transmission récessive autosomique à pénétrance faible. Les patients présentent une mutation d'homozygotie ou 2 mutations différentes d'hétérozygotie. Ceux-ci sont appelés hétérozygotes composés. Est plus fréquent chez les hommes.

Gène **HFE** (6p22.2) a 2 mutations communes:

- **c.845G>A (p.Cys282Tyr) = C282Y**
- **c.187C>G (p.His63Asp) = H63D**

Le début est en retard et parfois déclenchée par l'ingestion de grandes quantités de fer de l'eau, de la nourriture (Fig. 8.26. A), des médicaments avec du Fe etc.

Les premiers symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent inclure des douleurs articulaires, des douleurs abdominales et de la fatigue.

Suite à la croissance excessive de l'absorption duodénale du fer (Fe), l'hémosidérine est déposée (stockée) excessivement dans le foie (Fig. 8.26. A), le cœur, le pancréas. Triade classique: pigmentation de la peau, cirrhose, diabète sucré.

Les signes et symptômes tardifs peuvent inclure

- l'arthrite,
- la décoloration de la peau,
- la cirrhose du foie,
- cardiomyopathie
- le diabète.

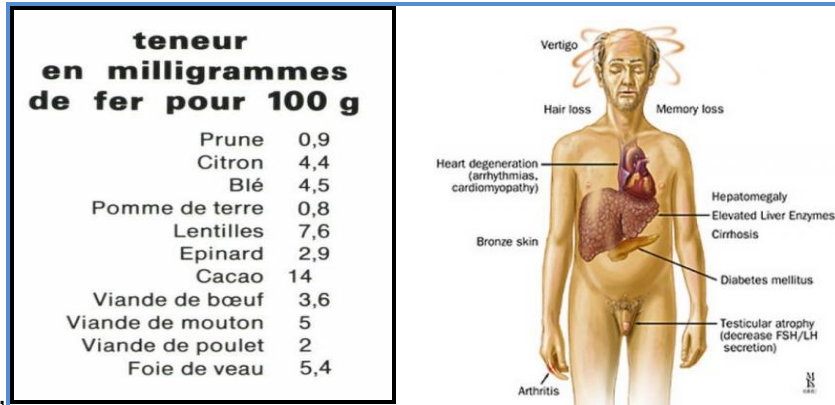


Fig. 8.26. (A) Fer dans la nourriture; (B) l'hémosidérine est stocké excessivement dans le foie

5.3. Troubles héréditaires du pigment mélanique (albinisme)

L'albinisme est l'absence totale ou partielle de pigment mélanique dans la peau, les cheveux et les yeux (Fig. 8.27.)

Insuffisance de l'enzyme tyrosinase nécessaire à la formation de mélanine en tyrosine. Il existe 7 formes d'albinisme oculo-cutané.

Albinisme oculo-cutané - déterminé autosomique récessif.

- dépigmentation de la peau, de l'iris et des cheveux,
- photosensibilité et photophobie.

Albinisme oculaire - déterminé de manière récessive liée à X.

- l'iris présente une pigmentation régionale.



Fig. 8.27. (A) Albinisme oculo-cutané (B) Albinisme oculaire

5.4. Trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine

Le syndrome de Crigler-Najjar est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine caractérisé par une hyperbilirubinémie non-conjuguée due à un déficit hépatique de l'activité de la bilirubine glucuronyl-ltransférase.

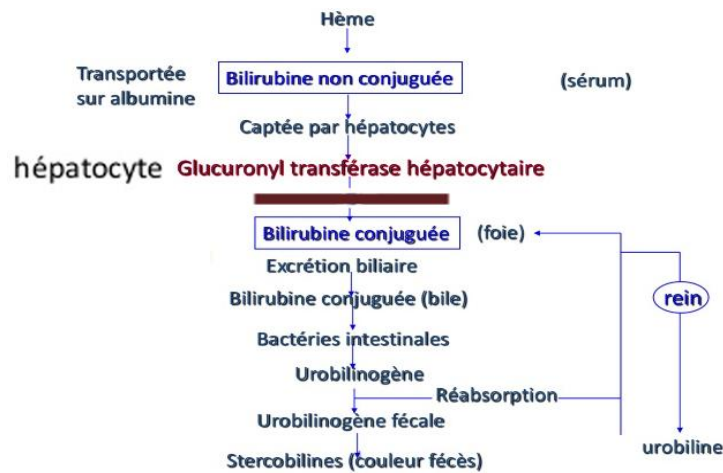


Fig. 8.28. Métabolisme de la bilirubine

Étiologie: De nombreuses mutations du gène **UGT1A1** (2q37) sont liées aux deux types de SCN et sont responsables d'une perte partielle ou totale de l'activité de la bilirubine glucuronyl-transférase, résultant en une diminution importante de la conjugaison de la bilirubine. Le diagnostic est généralement confirmé par analyse de l'ADN génomique (ce qui permet d'éviter la biopsie hépatique). La transmission est autosomique récessive.

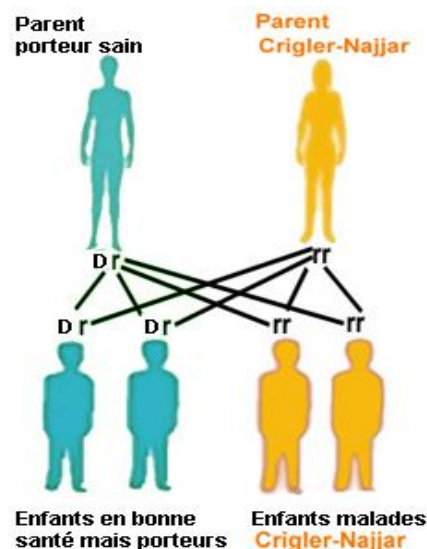


Figure. 8.29. Si un parent est malade et un autre est en bonne santé, 50% des enfants seront malades

Épidémiologie: La maladie est extrêmement rare avec une incidence annuelle de 1:1.000.000 naissances. La prévalence n'est pas connue et seules quelques centaines de cas ont été rapportées à ce jour. Les deux sexes sont également touchés.

Cliniquement, deux formes ont été décrites.

Le syndrome de Crigler-Najjar type 1 est caractérisé par

- un déficit enzymatique complet
- débute dans les premiers jours de vie par un ictère sévère qui persiste par la suite
- ne s'améliore pas sous phénobarbital,
- peut évoluer vers une encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire) associée à une hypotonie, une surdité, une paralysie oculomotrice et une léthargie.
- le pronostic: développement des complications neurologiques dues à la neurotoxicité de la bilirubine non-conjuguée

Le syndrome de Crigler-Najjar type 2 est caractérisé par

- le déficit enzymatique est partiel
- début précoce par un ictère
- répond au phénobarbital pour le SCN2.
- le risque d'encéphalopathie existe mais est moins important
- le pronostic est généralement bon.



Fig. 8.30. Ictère dans le syndrome de Crigler-Najjar type 2

Le diagnostic prénatal est possible et le conseil génétique est recommandé lorsque les parents ont des antécédents de icterus.

6. Erreurs héréditaires de purine

6.1. La goutte

La goutte est connue depuis plus de deux mille ans, mais son origine génétique restait mystérieuse. En 2009, un gène appelé *ABCG2* a été découvert sur le chromosome 4. La goutte est une maladie à transmission *autosomique dominante*, le gène ayant une pénétration tardive (début de l'âge adulte) et plus fréquemment exprimé chez les mâles.

La maladie est caractérisée par une hyperuricémie, par excès de synthèse ou en diminuant l'excrétion rénale; consécutivement, on remarque des troubles articulaires, tophus (Fig. 8.31) etc.



Fig. 8.31. La goutte: des troubles articulaires et tophus

6.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan est un déficit d'enzymes avec un excès de purine, due à une mutation de gène *HPRT1* (Xq26) récessif situé sur le chromosome X avec prévalence de 1-9 :1.000.000.

Le début est installé dans les premiers jours de vie, avec de graves troubles neurologiques (Fig. 8.32.) et psychiatriques. L'évolution est sévère, plus une encéphalopathie chronique. La maladie peut avoir un diagnostic prénatal biochimique et génétique.



Fig. 8.32. Le syndrome de Lesch-Nyhan

7. Erreurs héréditaires de la synthèse d'hémoglobine

En pathologie humaine, sont connues et identifiées plus de 140 types d'hémoglobinopathies causées par des mutations géniques multiples qui spécifient les chaînes de la globine ou les mutations des gènes de contrôle. Ces modifications sont les suivantes: substitutions, ajouts ou manque de séquençage des acides aminés dans les chaînes de globine. Ces maladies héréditaires illustrent fortement la relation entre la mutation génique et la complexité clinique.

7.1. L'hémoglobinopathie S (S pour sickle = faucille en anglais) **Drepanocitose** ou **Anemia falciforme** provoque la sicklanémie (Fig. 8.33.), l'acide glutamique de la chaîne β étant remplacée par la valine.

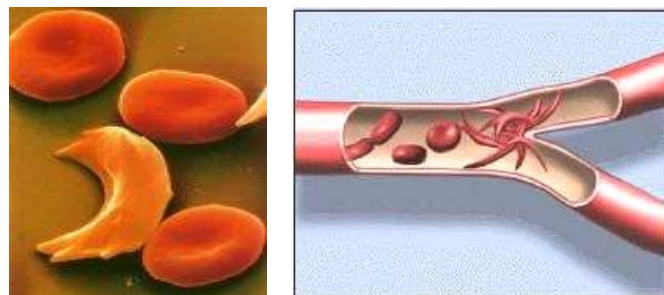


Fig. 8.33. L'hémoglobinopathie S

Dans la forme homozygote, les érythrocytes ont une forme modifiée (de faucille) et une tendance très forte de l'hémolyse; ensuite, on peut remarquer l'apparition de: l'ictère, l'anémie marquée, l'hépatosplénomégalie etc. L'évolution est sévère.

Dans la forme hétérozygote, l'anémie est plus faible; les érythrocytes prennent la forme de faucille que sous certaines conditions telles que l'état de l'hypoxie.

Par électrophorèse, sous la forme hétérozygote il y a 50% HbA1 (normal) décelé et 50% HbS. Cela montre que les gènes, normaux et pathologiques, ont une relation de codominance.



Fig. 8.34. Électrophorèse, montre Hb S et Hb A dans des proportions égales aux hétérozygotes

7.2. L'hémoglobinopathie C est causée par une mutation du gène β , provoquant une substitution de l'acide glutamique par la lysine en position 6 de la chaîne β -globine.

8. Des défauts génétiques de l'hémostase (coagulation du sang)

8.1. L'hémophilie A

L'hémophilie A est de type récessif, lié au chromosome X (Fig. 8.35.); la nature héréditaire de l'hémophilie et de son mode de transmission sont connus depuis longtemps. La maladie est due à une mutation du gène F8 du facteur VIII de coagulation du sang. Le gène F8 a 26 exons et 25 introns. La mutation la plus courante est l'inversion de l'intron 22.

Vu que le gène soit récessif et lié au chromosome X, la maladie affecte donc essentiellement les hommes (dépendante de la fonction hémizygote), et les femmes sont porteuses hétérozygotes de la mutation du gène, transmettant le gène défectueux.

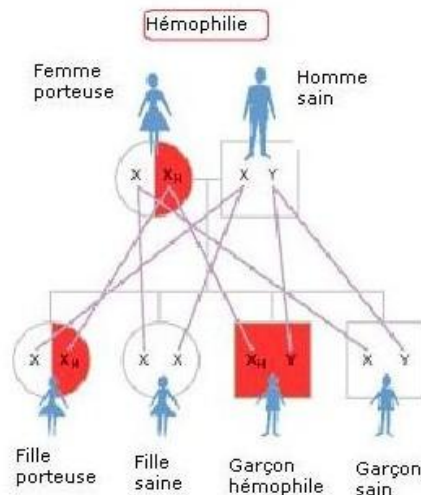


Fig. 8.35. La transmission de type récessif, lié au chromosome X.

Symptômes caractéristiques: saignements fréquents aux blessures mineures, ce qui provoquent des déformations articulaires, des positions vicieux des membres (Fig. 8.36.). Les saignements graves mettent la vie en danger.

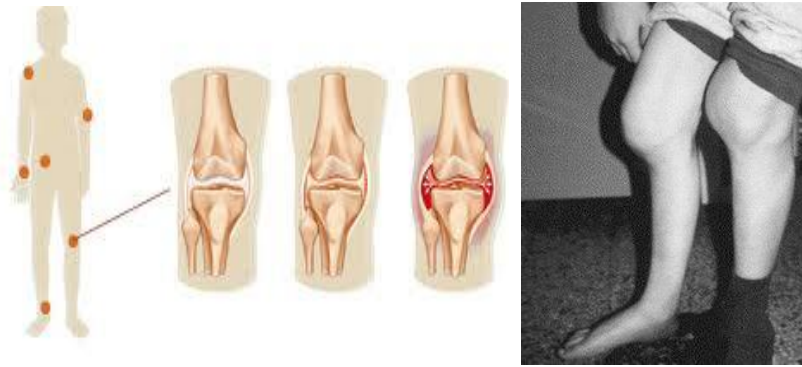


Fig. 8.36. La modification articulaire (hémarthrose) par des saignements interarticulaires répétés

Aujourd'hui, il y a un traitement efficace de substitution du facteur de coagulation VIII, qui améliore considérablement la qualité de vie des patients.

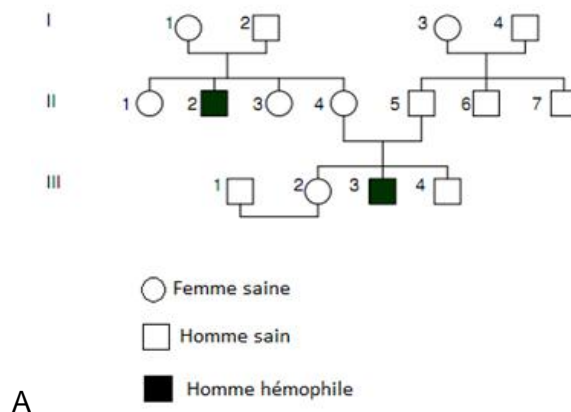


Fig. 8.37. (A) Arbre généalogique;



Fig. 8.38. Le 17 Avril marque chaque année la Journée Mondiale de l'Hémophilie

9. Défauts génétiques de transport membranaire

9.1. La fibrose kystique

La fibrose kystique ou mucoviscidose est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes chez les Caucasiens. En Europe, la prévalence à la naissance est estimée à 1/3 000; cependant, cela peut varier dans certaines populations allant de 1/1 400 en Irlande à 1/25 000 en Finlande.

Les techniques de génétique moléculaire ont permis d'identifier le gène de mucoviscidose, situé sur le chromosome 7q. Le gène spécifie une protéine appelée CFTR (Fig. 8.39. A), protéine qui peut servir de médiateur direct pour le transport transmembranaire des ions.

Parmi des milliers de mutations, moins de 300 provoquent des maladies lorsqu'elles sont présentes à l'état homozygote ou hétérozygote composé. Environ 70% des patients sont homozygotes pour l'allèle delta F508; 30 autres mutations représentent 20% des cas. Le génotype et le phénotype sont mal corrélés, mais les mutations associées à l'insuffisance pancréatique conduisent à des phénotypes plus sévères.

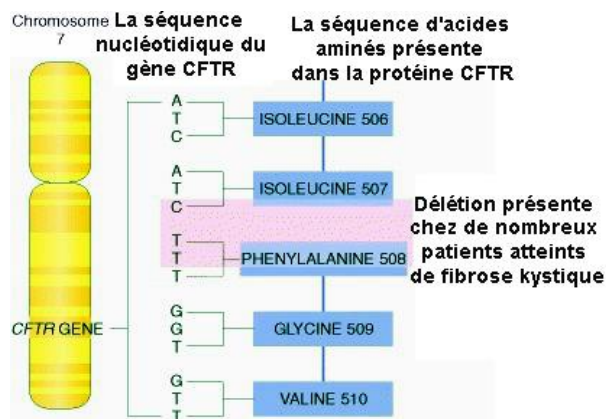


Figure. 8.39. La mutation la plus courante du gène CFTR, notée delta F508.

Elle a une transmission autosomique récessive (Fig. 8.40. B) et se caractérise par une évolution progressive, chronique, constituant l'une des principales causes de décès dans l'enfance.

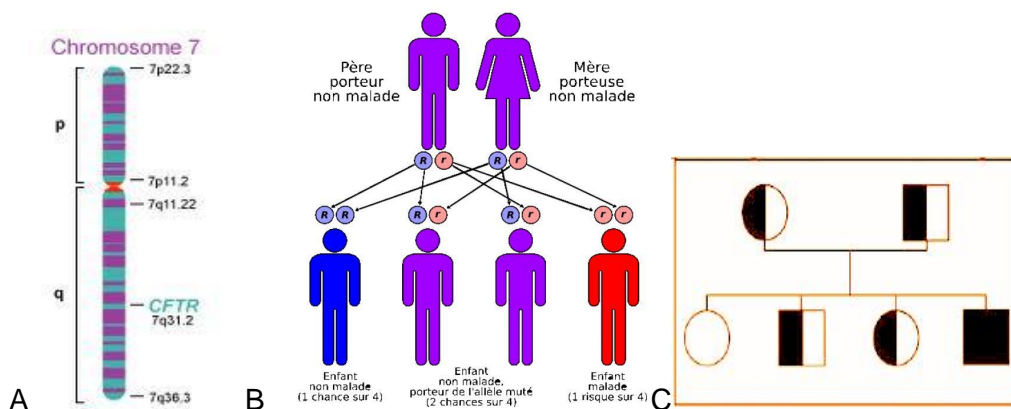


Fig. 8.40. (A) Le gène CFTR situé sur le chromosome 7q; (B) la transmission de type autosomique récessive (C) Arbre généalogique

A cause de l'augmentation de la fréquence de la maladie et des porteurs hétérozygotes dans la population Fig. 840. (C), et en raison de la gravité de la maladie, actuellement il y a des tests de dépistage améliorés qui permettent de détecter la maladie au nouveau-né, et même avant la naissance.

Les principales manifestations cliniques sont:

- la dysfonction des glandes mucipares exocrines
- la concentration augmentée de chlorure dans la sueur et les sécrétions des glandes salivaires.

Dans le phénotype, des troubles respiratoires et pulmonaires, des maladies du pancréas exocrine, une malabsorption intestinale montrent une image symptomatique très hétérogène et varie d'un patient à l'autre (Fig. 8.41.).

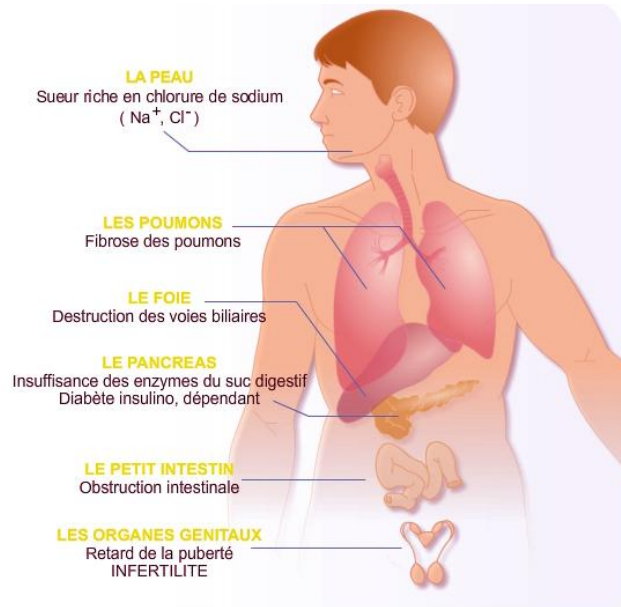


Fig. 8.41. Les organes atteints par la mucoviscidose

Dans le phénotype, des troubles respiratoires et pulmonaires, des maladies du pancréas exocrine, une malabsorption intestinale montrent une image symptomatique très hétérogène et varie d'un patient à l'autre (Fig. 8.42).

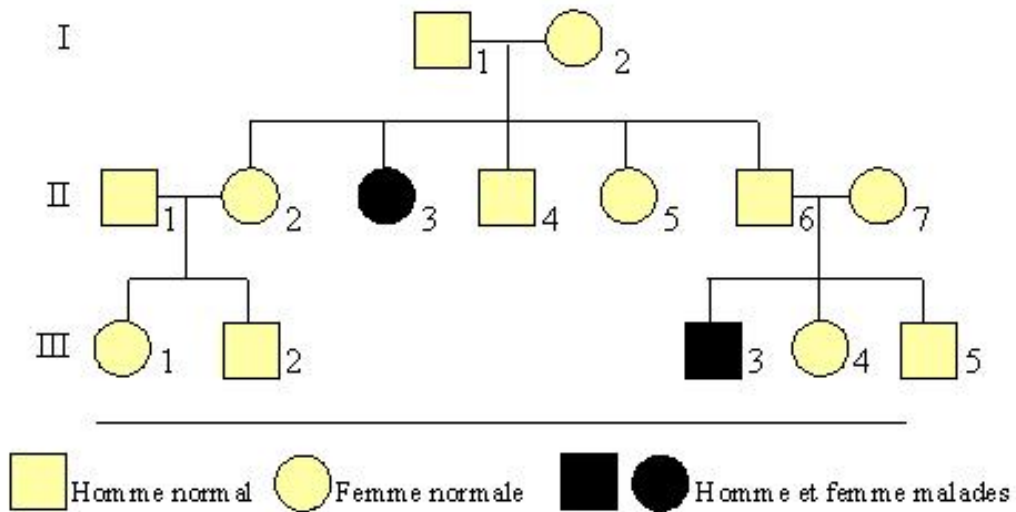


Fig. 8.42. Arbre généalogique pour la mucoviscidose

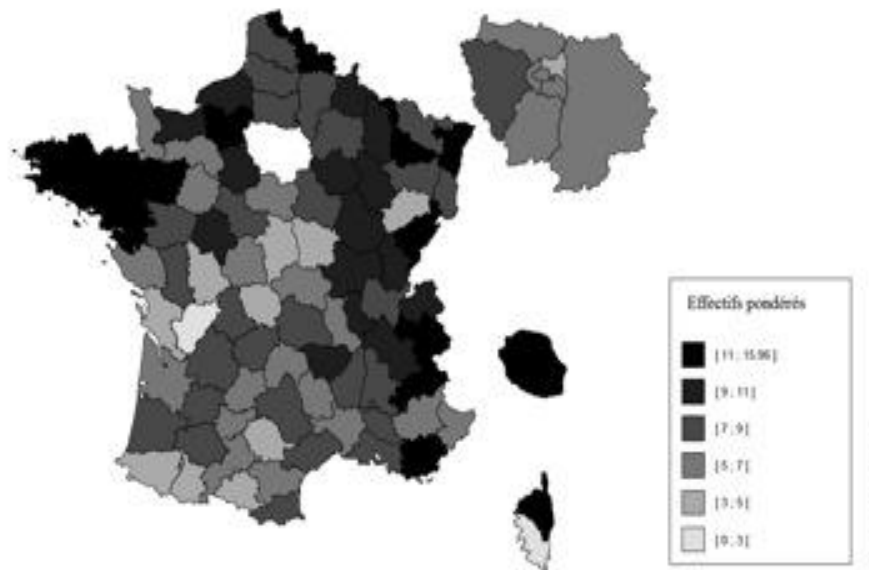


Fig. 8.43. Registre français de la Mucoviscidose (2008, Paris)

10. Dystrophies musculaires géniques

10.1. La dystrophie musculaire de Duchenne

La dystrophie musculaire de Duchenne est la myopathie la plus grave, causée par une carence d'une protéine du cytosquelette appelée dystrophine. La synthèse de la dystrophine est codée par un gène récessif dont le locus est situé sur le chromosome Xp21 (Fig. 8.44).

Les mutations les plus courantes sont des délétions étendues dans le gène de la dystrophine qui incluent plusieurs exons.

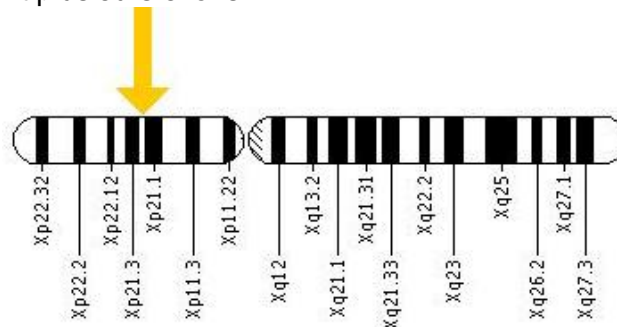
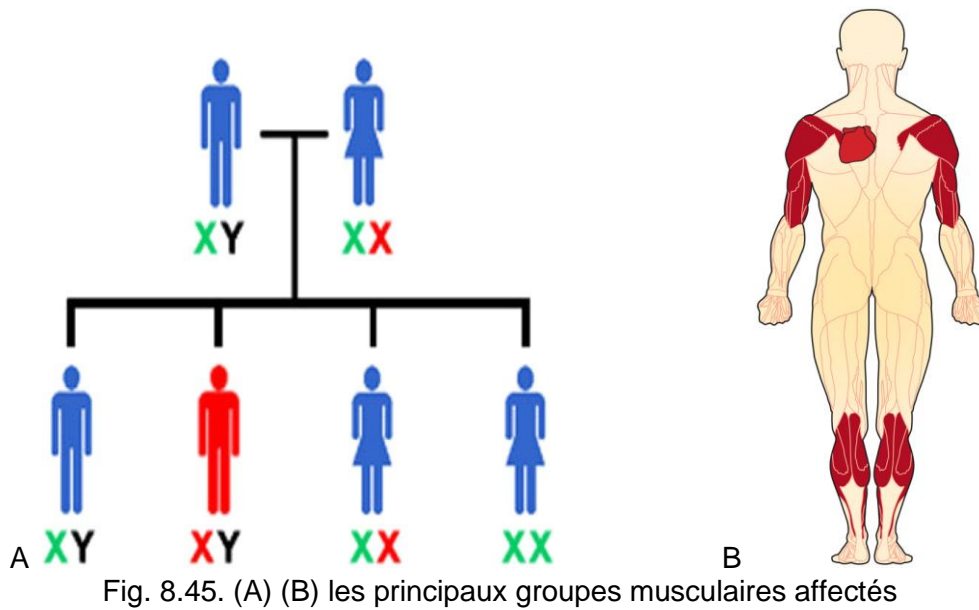


Fig. 8.44. Le locus de la dystrophine est situé sur le chromosome Xp21

L'incidence de la maladie dans la population générale est 1:3500 nouveau-nés de sexe masculin (hémizygote), la part génique étant transmise par les mères hétérozygotes.



La maladie débute dans l'enfance, à l'âge de 3-5 ans, le premier signe clinique étant le déficit de la force musculaire dans les membres inférieurs avec gonflement progressif des mollets, des hypotrophies musculaires au niveau de bassin, s'étendant à d'autres groupes musculaires (Fig. 8.45.B, 8.46).



Fig. 8.46. La myopathie Duchenne, gonflement progressif des mollets

Les patients ont des difficultés à marcher, à courir et à monter les escaliers (Fig. 8.47).

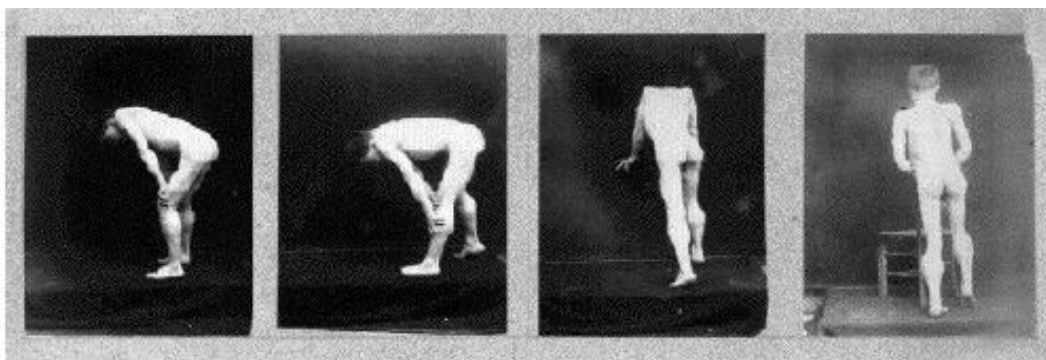


Fig. 8.47. Les difficultés pour les patients

La dystrophie musculaire de Duchenne est progressive; l'immobilisation du patient (Fig. 8.43) survient vers l'âge de 17-20 ans, quand il y a aussi des troubles respiratoires et des difficultés à parler.



Fig. 8.48 Immobilisation du patient aux stades terminaux de la myodystrophie de Duchenne

10.2. La dystrophie musculaire de Becker est causée par une autre variante allélique du gène qui cause la dystrophie musculaire progressive de Duchenne, situé sur le même locus, afin d'avoir la même transmission récessive liée au chromosome X. Dans cette myopathie, le tableau clinique est plus doux et l'évolution plus lente.

11. Les maladies génétiques avec des troubles du tissu conjonctif et des os

En pathologie humaine, nombreuses maladies monogéniques sont bien étiquetées avec des troubles squelettiques, graves, et des troubles de collagène souvent présents.

11.1. Le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie monogénique autosomique dominante, où la mutation du gène a une expression phénotypique très variable.

Le gène FBN1 est situé sur le *chromosome 15* (Fig. 8.49.) Si certaines formes alléliques ont des symptômes subtils et sévères, les autres ont une apparition plus lente et une symptomatologie pas intense.

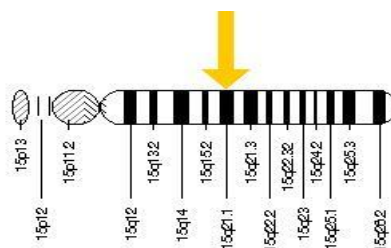


Fig. 8.49. Le gène FBN1 (*chromosome 15*)

Du point de vue pathogénique, les troubles sont causés par des défauts dans la synthèse et la structure du collagène. L'anomalie génique entraîne plusieurs troubles dans le tableau clinique, notamment: arachnodactylie, hyperlaxité articulaire (Fig. 8.50), taille

surdimensionnée (Fig. 8.51), scoliose, autres déformations du squelette, dislocations du cristallin, anévrisme de l'aorte etc.

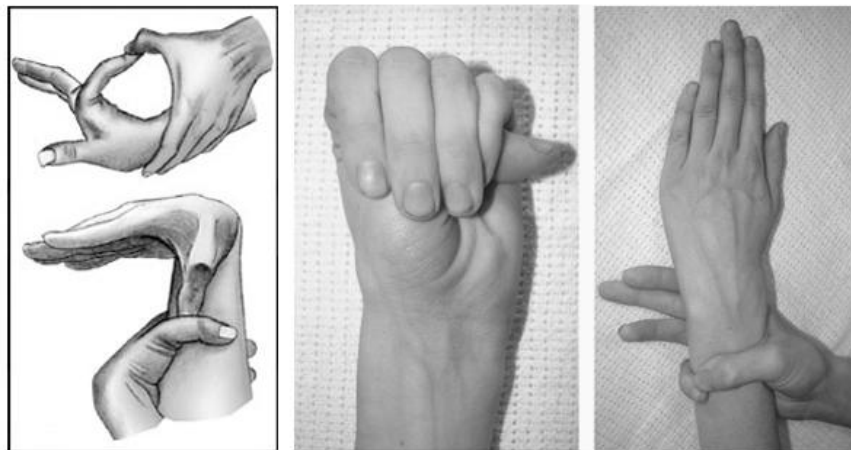


Fig. 8.50. Le syndrome Marfan: arachnodactylie, hyperlaxité articulaire

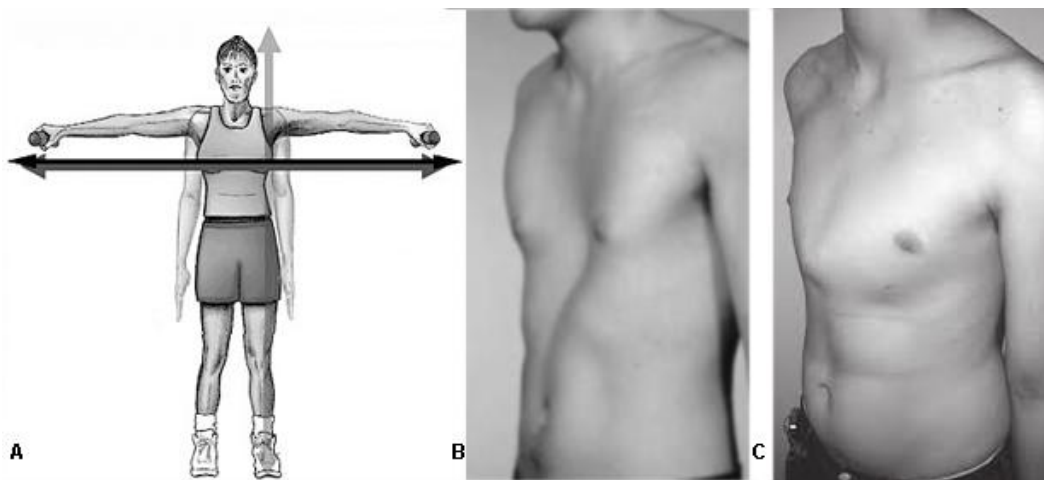


Fig. 8.51. Le syndrome Marfan: (A) membre longs; déformations du squelette, (B) pectus escavatum et (C) pectus carinatum

11.2. L'achondroplasie

L'achondroplasie est une maladie monogénique autosomique dominante, caractérisée par une trouble de la croissance osseuse, installée au cours du développement intra-utérin.

Sa fréquence est estimée à 1:15000 enfants.

Le gène *FGFR3* est situé sur le *chromosome 4p* (Fig. 8.52).

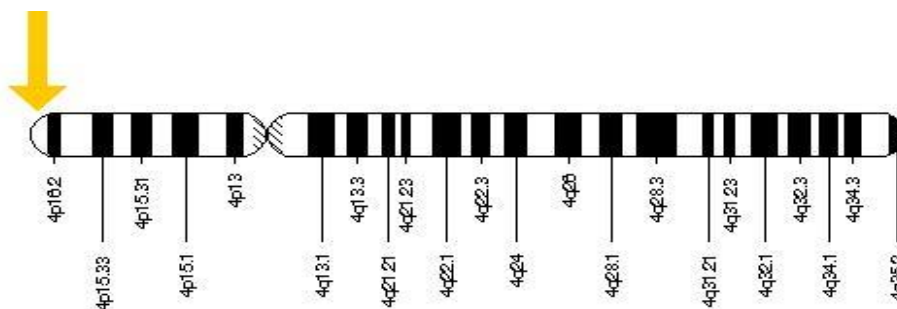


Fig. 8.52. Le gène *FGFR3* (*chromosome 4p*)

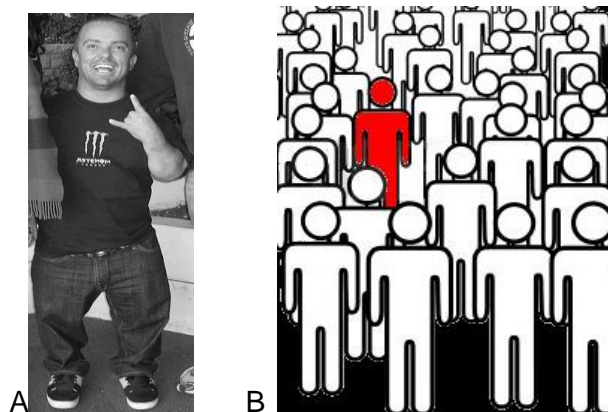


Fig. 8.53. L'achondroplasie, (A) aspect générale; (B) une mutation de novo

Elle est caractérisée par un sous-développement (tronc et membres) (Fig. 8.53.). Le périmètre crânien n'est pas affecté. Dans la plupart des cas (8/10 cas), la maladie survient de façon sporadique, à la suite d'une mutation de novo (Fig. 8.36 B).

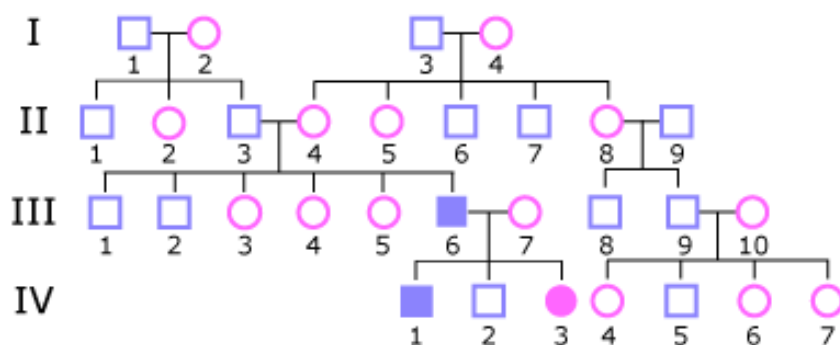


Figure. 8.54. Arbre généalogique d'une maladie causée par une mutation de novo; après le début est compatible avec le mode autosomique dominant.

Le diagnostic prénatal peut être posé accidentellement lors d'une échographie de routine au 3e trimestre. Dans les cas de grossesses à haut risque, ou quand une achondroplasie est suspectée après une échographie, l'ADN du fœtus peut être testée pour la mutation de gene *FGFR3*. Le diagnostic génétique pré-implantatoire est aussi possible dans des laboratoires spécialisés.

11.3. L'ostéogenèse imparfaite

L'ostéogenèse imparfaite est un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une fragilité osseuse, une faible masse osseuse (Fig. 8.50.) et une tendance aux fractures de sévérité variable.



Fig. 8.55. La présence d'os de type wormiens

L'ostéogénèse imparfaite dans 95 % des cas, est due à des mutations de transmission autosomique dominante des gènes:

- *COL1A1* (17q21.33), codant pour les chaînes alpha1 du collagène de type 1
- *COL1A2* (7q21.3), codant pour les chaînes alpha2 du collagène de type 1

Il existe aussi des formes autosomiques récessives, elles sont toujours sévères, avec hypotonie majeure.

Selon la forme allélique, le tableau clinique peut présenter certaines différences, tels que l'ostéogénèse imparfaite décrit trois formes:

- deux avec des troubles décrits ci-dessus, et
- une troisième forme très sévère, fatale, avec une fragilité osseuse lors du développement intra-utérin.

La prévalence est estimée entre 1:10.000-20.000.

Le défaut génique provoque l'ostéoporose et la fragilité osseuse avec des fractures au moindre effort ou même spontanément; d'autres patients montrent de la dentinogénèse, des sclérotiques bleues (Fig. 8.56B), de l'hypoacousie qui évolue vers la surdité etc. (le gène a un fort effet de pléiotropie).

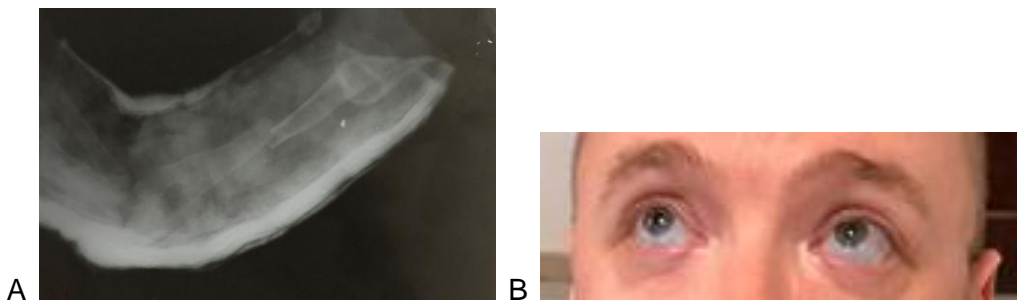


Fig. 8.56. L'ostéogénèse imparfaite, (A) les radiographies révèlent une ostéoporose et des fractures osseuses apparues dans la petite enfance, (B) des sclérotiques bleues

Le diagnostic anténatal peut être suspecté sur l'échographie et/ou confirmé par l'analyse moléculaire sur biopsie de trophoblaste ou amniocentèse si la mutation en cause a été identifiée dans la famille.

Chapitre 9

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Dr. Cristina Gug

La cytogénétique comprend l'étude de la morphologie des chromosomes, leur structure normale et les changements associés aux syndromes chromosomiques.

Les anomalies chromosomiques sont une cause majeure de maladies génétiques.

Les anomalies chromosomiques sont classées selon plusieurs critères:

- anomalies *numériques* et anomalies *structurelles*.
- anomalies *acquises* et anomalies *constitutionnelles*
- anomalies *homogène* et anomalies *mosaïque*

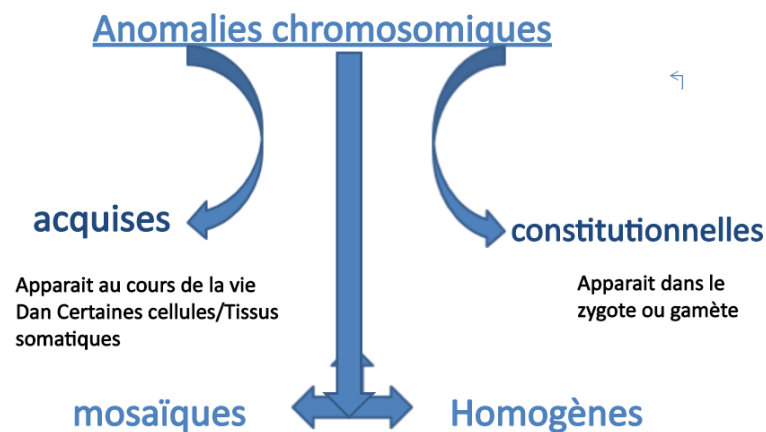


Fig. 9.1. Types d'anomalies chromosomiques

Types, fréquences et mécanismes de formation

- Dans les avortements du 1er trimestre, qui représentent 15% des grossesses reconnues, la proportion d'anomalies chromosomiques est de 60% (Table 9.1.).
- Dans les avortements tardifs et chez les enfants mort-nés, la proportion d'anomalies chromosomiques n'est plus que de 5%
- A la naissance 0,6 à 0,9% des enfants vivants sont porteurs d'une anomalie chromosomique (1 à 160). La nature des anomalies observées est particulière à chacune de ces populations.

Table 9.1. Anomalies chromosomiques observées dans les **avortements spontanés** (environ **60%** des avortements du 1^{er} trimestre).

Anomalie chromosomique	%
Trisomies	52
Monosomy X (45,X)	18
Triploïdies	17
Tétraploïdies	6
Autres	7

1. Anomalies chromosomiques numériques (aneuploïdie)

Origine parentale prédominante des non disjonctions méiotiques: la majorité des trisomies autosomiques sont d'origine méiotique maternelle.

Table 9.2.: Origine parentale prédominante des non disjonctions méiotiques

	maternelle	Méiose I	Méiose II	paternelle
Trisomie 21	93%	75%		
Trisomie 13	88%			
Trisomie 14	83%			
Trisomie 15	88%			
Trisomie 18	93%		60%	
Trisomie 16	~100%	~100%		
47,XXX	90%	75%		
47,XXY	53%			47%
47,XYY				100%
45,X				80%

Anomalies de nombre

Les **aneuploïdies** correspondent à un ou plusieurs chromosomes en plus ou en moins pas noyau

- **2n+1= trisomie**= 1 chromosome en plus = 47 chromosomes
- **2n-1= monosomie**= 1 chromosome en moins= 45 chromosomes

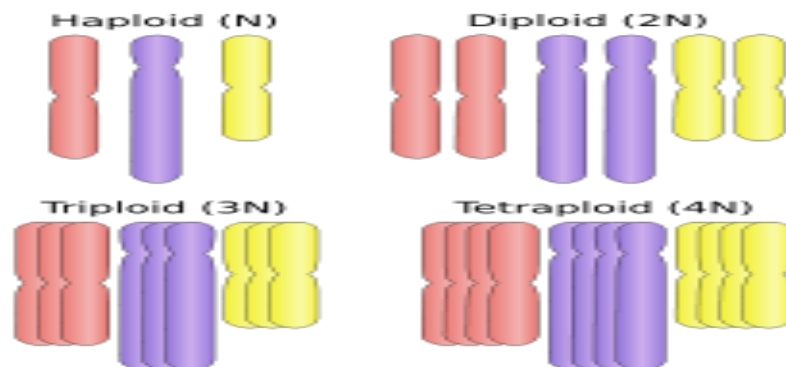


Fig. 9.2. Haploid (N), Diploid (2N), Triploid (3N), Tetraploid (4N)

Les **polyploïdies** correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers.

- **3n = triploïdie**
- **4n = tétraploïdies**
- La plus fréquente est la **triploïdie**, caractérisée par la présence de 3 lots haploïdes de chromosomes: **69,XXX**, ou 69,XXY, ou 69,XYY.
- Les triploïdies sont dues à des accidents de la fécondation (double fécondation) dont :
 - 2 spz (n) + 1 ovt (n) = 1 zgt (3n) – dispérmié- le plus fréquent
 - 1 spz (2n) + 1 ovt (n) = 1 zgt (3n)
 - 1 spz (n) + 1 ovt (2n) = 1 zgt (3n)
- Remarque: toutes les polyploïdies sont létales.

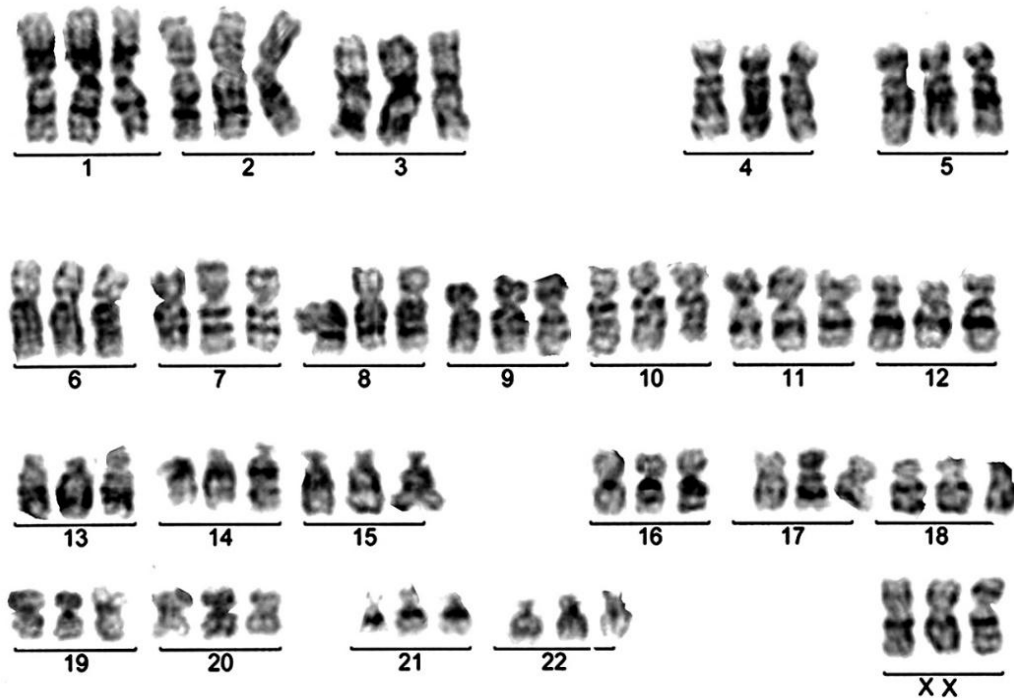


Fig. 9.3. Le caryotype obtenu à partir de cellules amniotiques chez un fœtus de 21 semaines montre une triploïdie: 69,XXX (Collection Dr. Cristina Gug)

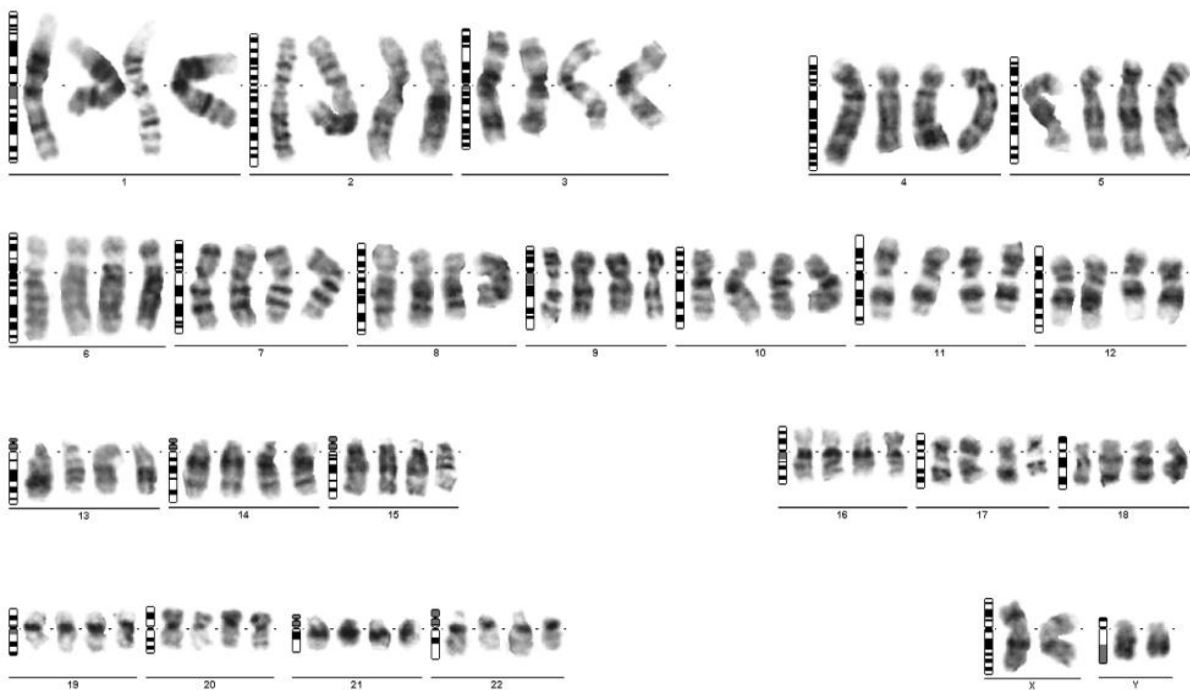


Fig. 9.4. Le caryotype obtenu à partir du placenta d'une grossesse arrêtée d'évolution à 8 semaines montre une tétraploïdie: 92,XXYY (Collection Dr Cristina Gug)

Trisomies peuvent être présentes dans toutes les cellules (homogènes) ou sous forme de mosaïque.

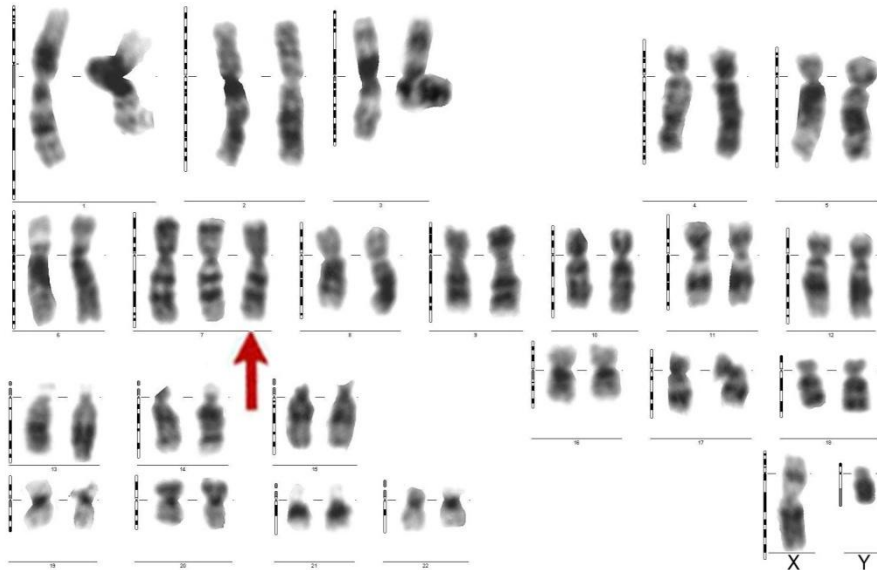


Fig. 9.5. Le caryotype obtenu à partir du placenta d'une grossesse arrêtée d'évolution à 7 semaines montre une trisomie 7: 47,XY+7 (Collection Dr. Cristina Gug)

2. Anomalies chromosomiques structurales équilibrés

Peuvent être présentes dans toutes les cellules (homogènes) ou sous forme de mosaïque.

Anomalies structurales équilibrés sans effets phénotypiques:

- 2.1. **L'inversion**: deux cassure sur le même chromosome, suivie par un recollement inversé, généralement sans perte de matériel chromosomique (Fig. 9.6).

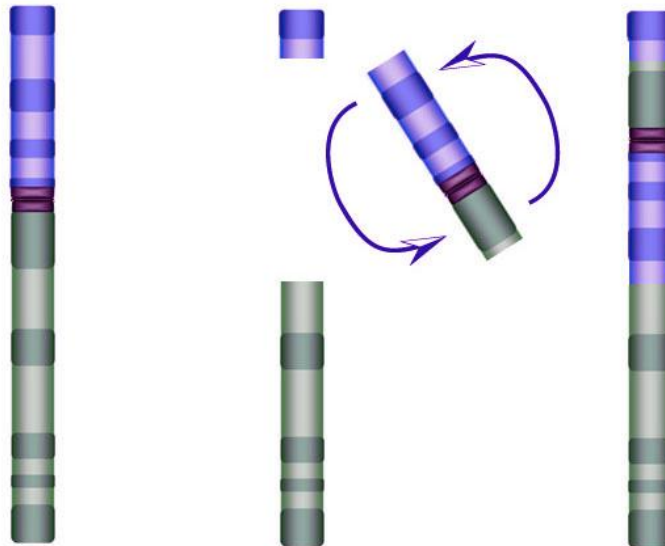


Fig. 9.6. L'inversion péricentrique

Elles sont dites **péricentriques** si le centromère est compris dans le segment intermédiaire. La position du centromère change.(Fig. 9.6.)

Elles sont dites **paracentriques** si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique. La position du centromère ne change pas. (Fig. 9.7.)

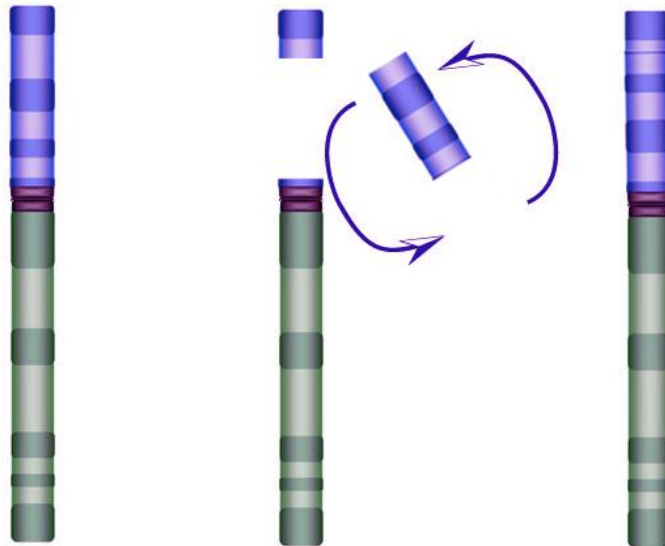


Fig. 9.7. L'inversion paracentrique

Ces inversions sont des **remaniements équilibrés** mais elles entraînent au moment de la méiose des difficultés d'appariement.

Il y a le plus souvent formation d'une boucle d'appariement. La survenue d'une recombinaison dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/déficience.

2.2. Les translocations réciproques: Il y a deux points de rupture, chacun sur un autre chromosome, puis les fragments cassés se collent à l'envers chacun sur l'autre chromosome. (9.8.).

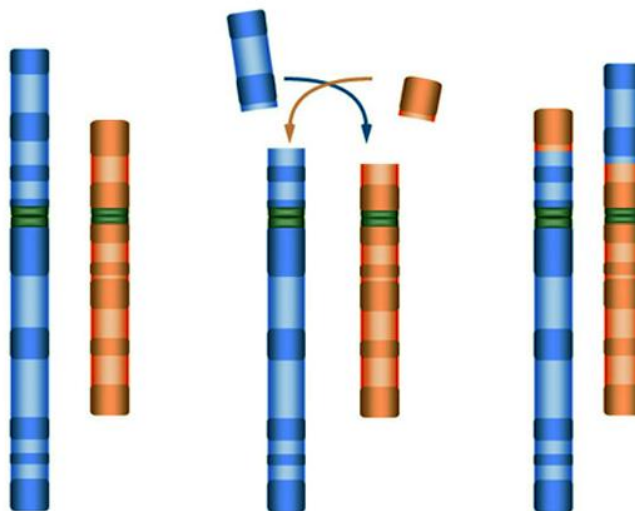


Fig. 9.8. Les translocations réciproque

Les patients présentant ces translocations n'ont pas de phénotype particulier autre que les troubles de la de la fertilité.

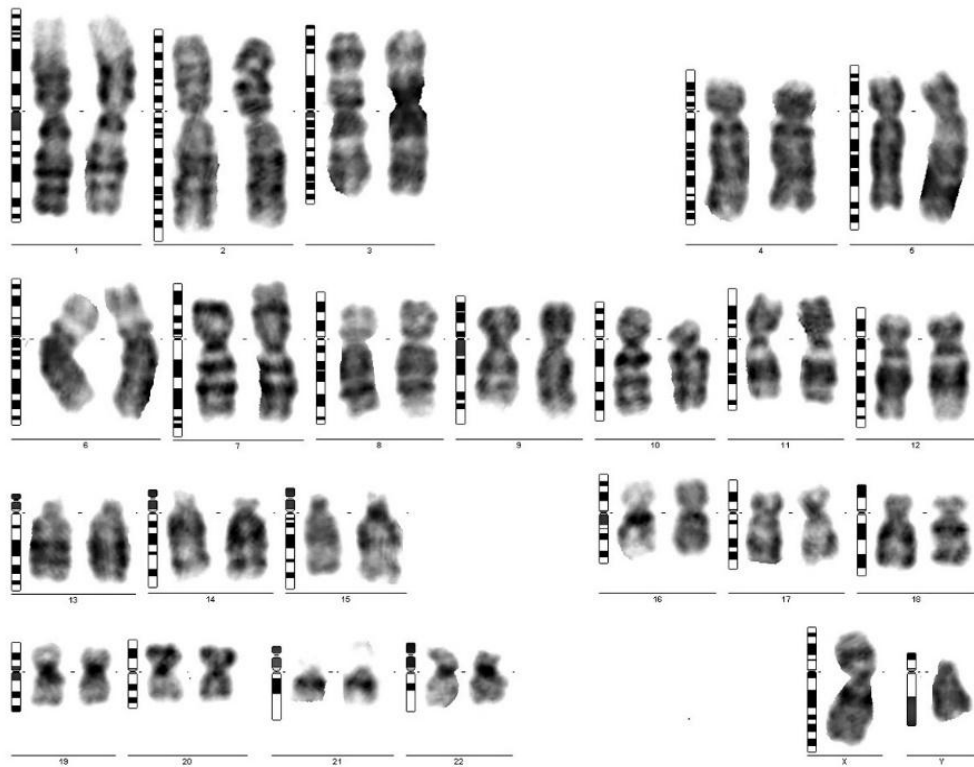


Fig.9.10. Le caryotype obtenu à partir de liquide amniotique d'une femme avec 2 enfants avec retard mental montre une translocation équilibrée: 46,XY,t(7;10)(p22;p12.1) chez le fœtus masculin (Collection Dr Cristina Gug)

2.3. Les translocations Robertsonienne

Les translocations Robertsonienne ont 2 points de cassure avec perte des bras courts; sont 2 chromosomes de type acrocentric impliqués (13, 14, 15, 21, 22). La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique. Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées.

Elles peuvent survenir *de novo* ou être transmises

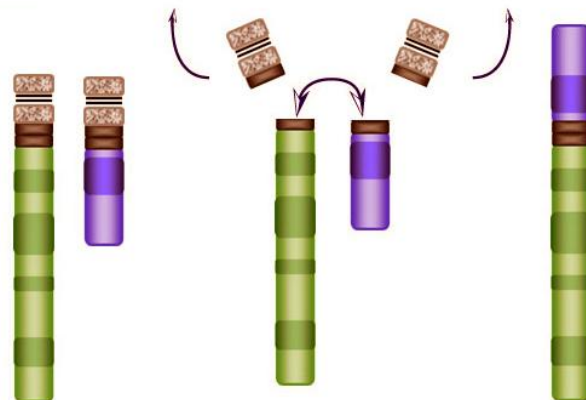


Fig. 9.11. Translocation robertsonienne entre les chromosomes 14 et 21.

Les translocations Robertsonienne se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxta-centromériques.

Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes. En effet comme montré sur la figure, le fragment centrique composé des bras courts des acrocentriques sont perdu.

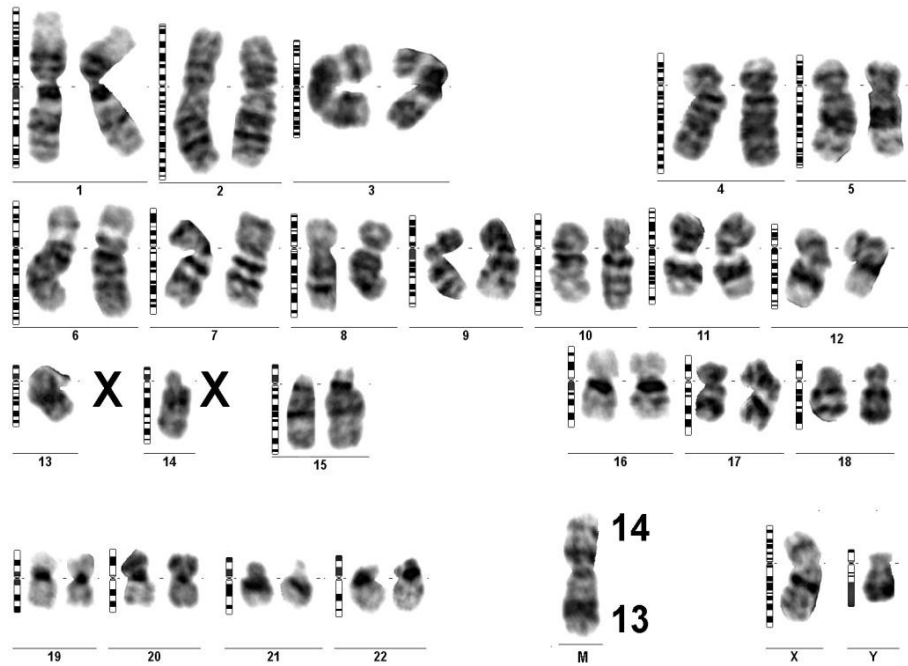


Fig. 9.12. Le caryotype obtenu à partir du sang périphérique d'un homme normal avec un échec de la reproduction montre une translocation équilibrée 45,XX,-13,-14,der(13;14) (Collection Dr Cristina Gug)

La translocation Robertsonienne du chromosome 21, par exemple, portée par une personne phénotypiquement en bonne santé, est l'un des *risques majeurs* pour la naissance d'enfants souffrant du syndrome de Down (trisomie 21). Lors de la méiose, Il existe un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome.

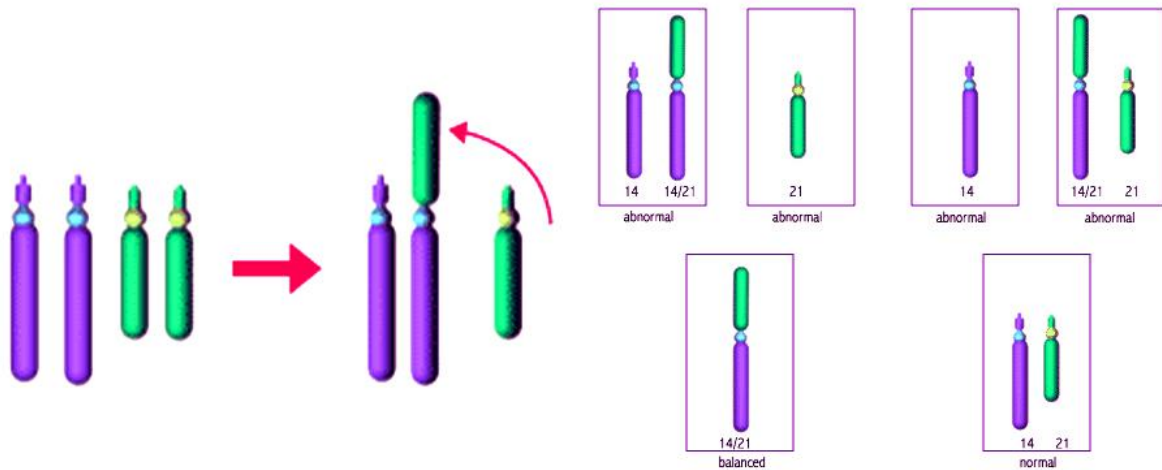


Fig. 9.13. Translocation t(14;21) et les 6 types de gamètes possibles

Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13.

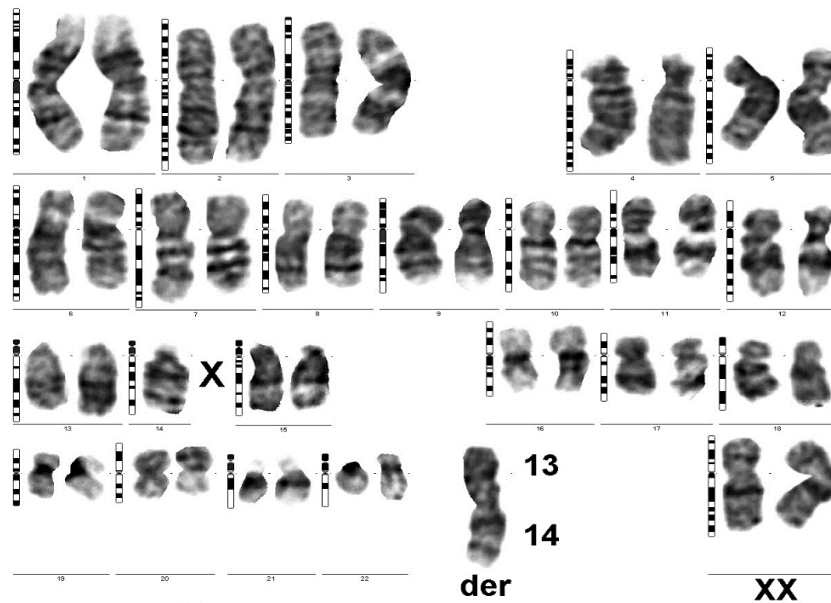


Fig. 9.14. Le caryotype obtenu à partir du liquide amniotique d'une femme qui a un partenaire porteur de la translocation équilibrée $t(13;14)$ montre une trisomie 13 en translocation: $46,XX,-14,+13,der(13;14)$ (Collection Dr Cristina Gug)

3. Anomalies chromosomiques structurales déséquilibrés

Anomalies structurales déséquilibrés avec des effets *phénotypiques*.

Les réarrangements structuraux déséquilibrés sont:

- délétions (Fig. 9.15 et 9.16)
- chromosomes en anneau (Fig. 9.17.),
- duplications (Fig. 9.18)
- isochromosomes (Fig. 9.19)
- chromosomes dicentriques (Fig. 9.21. et 9.22),
- chromosomes acentriques,
- chromosomes dérivés etc.

3.1. Les délétions sont de 3 types: terminal, interstitielle, bitélomérique

Délétion terminale: une cassure se produit sur la région télomérique, suivie d'une perte de matière chromosomique.

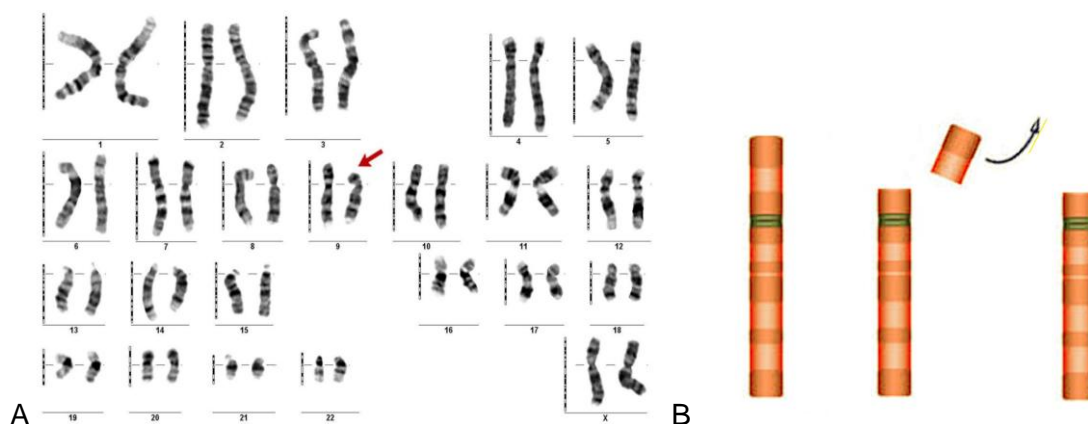


Fig. 9.15. (A) Le caryotype obtenu à partir du lymphocyte d'une enfant de sexe féminin atteinte du syndrome de délétion terminale 9p (Collection Dr. Cristina Gug), (B) Diagramme du deletion terminale.

Délétion interstitielle (intercalaire): deux cassure se produit, suivie d'une perte de matière chromosomique

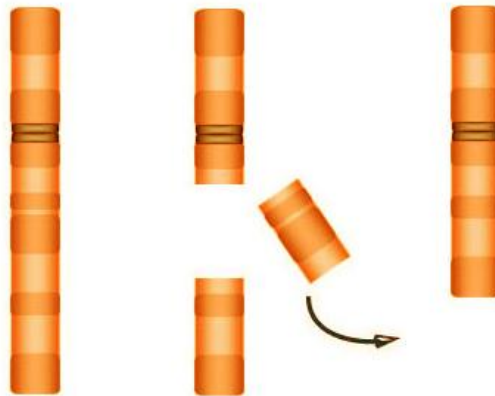


Fig. 9.16. La délétion interstitielle

Délétion bitelomérique forme des chromosomes en anneau.

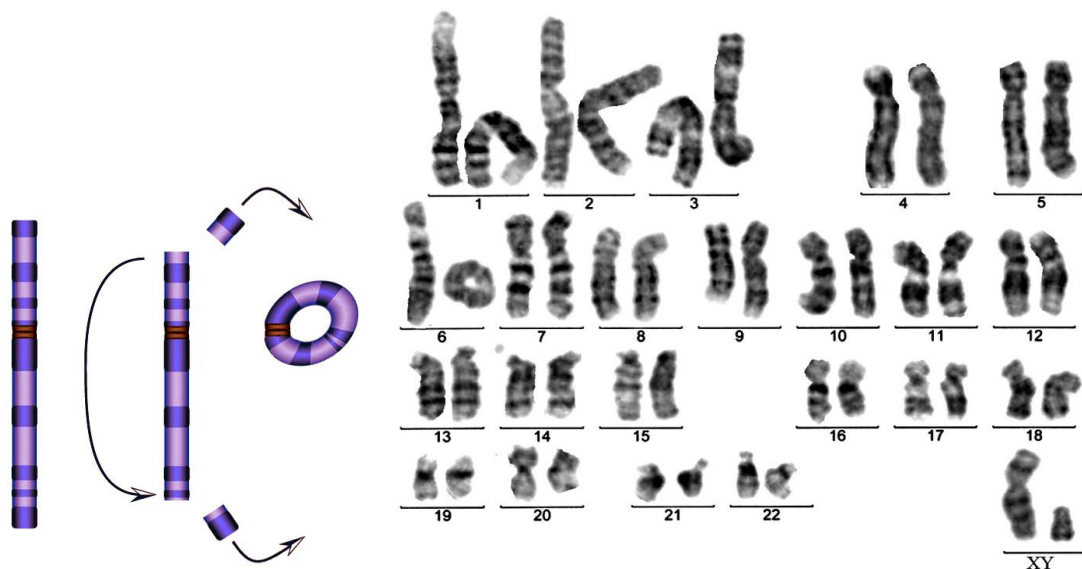


Fig. 9.17. (A) Diagramme du chromosome en anneau. (B) Le caryotype appartient à un nouveau-né prématuré avec une mauvaise adaptation néonatale: **46,XY,r(6)** (Collection Dr. Cristina Gug),

9.3.1. Duplications intrachromosomiques (dup)

Les duplications intrachromosomiques sont des remaniements rares aboutissant à des trisomies pures.

Les duplications chromosomiques peuvent se produire, soit en tandem (directe), soit en miroir (inverse).

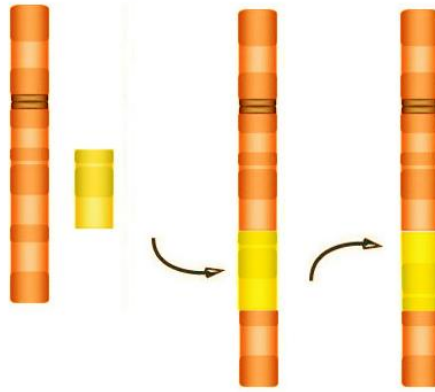


Fig. 9.18. Diagramme du chromosome avec duplication en tandem (directe), soit en miroir (inverse).

3.2. Isochromosomes

Isochromosomes est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras. Il est monocentrique. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner.

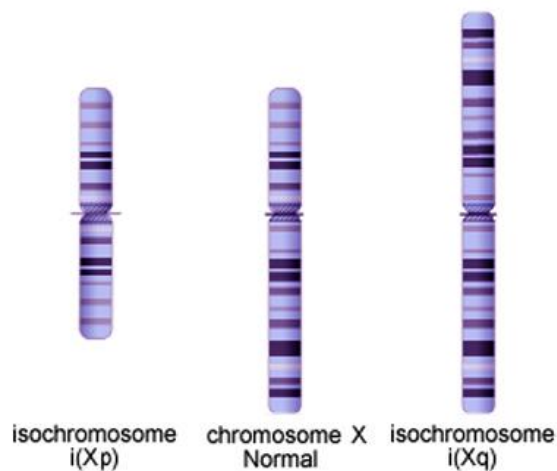


Fig. 9.19. Diagramme pour l'isochromosome i(Xp) et i(Xq)

Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une **tétrasomie** pour le bras dupliqué. L'exemple le plus connu est la **tétrasomie 12p** secondaire à la présence d'un isochromosome 12p responsable du **syndrome de Pallister Killian**.

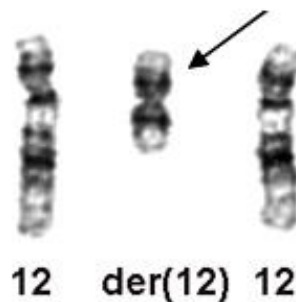


Fig. 9.20. L'isochromosome 12p provoque une tétrasomie 12p.

3.3. Les chromosomes dicentriques

Ces chromosomes résultent de la fusion, souvent dans les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues. Ce phénomène va provoquer une mauvaise répartition du matériel génétique lorsque la cellule se divise, induisant la mort ou des anomalies cellulaires.

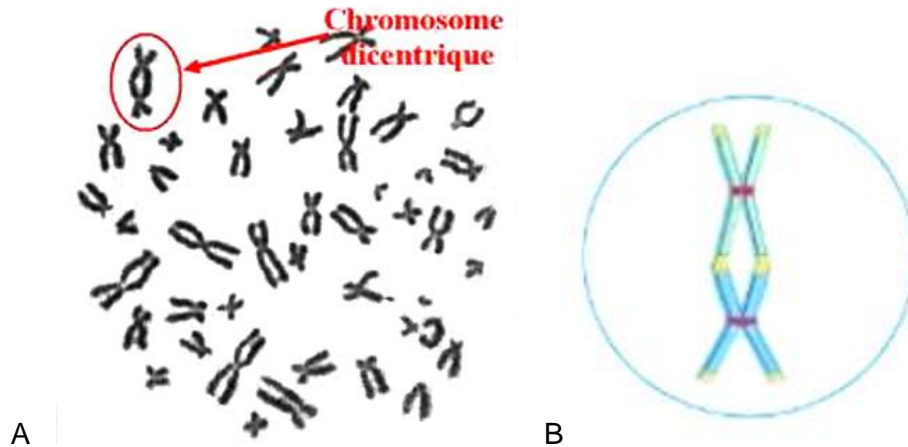


Fig. 9.21. Chromosomes dicentriques en métaphase (A, B)

Mise en évidence de l'impact des radiations sur l'homme

L'exposition aux radiations peut être observée en métaphases par la présence de chromosomes dicentriques.

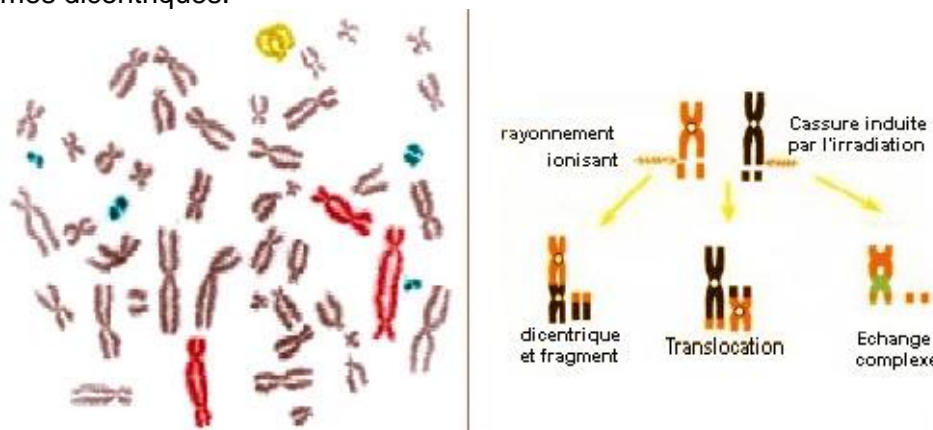


Fig. 9.22. L'échanges des chromosomes observé lors d'une exposition aux rayonnements

3.4. Corrélations entre le type d'anomalie chromosomique et les effets sur le développement ontogénétique dans les différentes étapes

Les anomalies chromosomiques, selon le chromosome impliqué et le type d'anomalie, perturbent le développement ontogénétique, souvent avec des conséquences très graves.

La présence d'aberrations chromosomiques dans les gamètes matures peut déterminer:

- leur incapacité à la fertilisation (stérilité)
- la création d'un produit de conception avec des aberrations chromosomiques grossières; selon le type de chromosome impliqué, il y a le risque d'avortement
- dysmorphogenesis - peut nuire à la viabilité postnatale
- des troubles du développement du système nerveux central
- un retard de développement mental de degré variable (du retard mental léger à l'encéphalopathie) et d'autres troubles neurologiques.

Chapitre 10

LA PATHOLOGIE CHROMOSOMIQUES

Dr. Cristina Gug

1. Syndromes chromosomiques autosomiques numériques

1.1. La trisomie 21 (syndrome de Down)

Incidence: environ 1 des 800 nouveau-nés; la probabilité augmente avec l'âge de la mère.

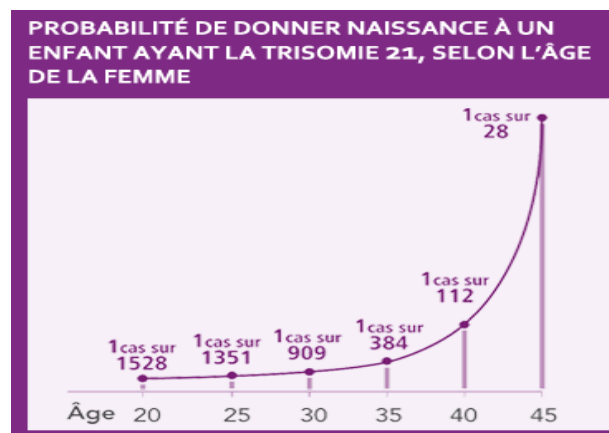


Fig. 10.1. La probabilité augmente avec l'âge de la mère

Tableau clinique

Dysmorphie caractéristique: faciès rond, fentes palpébrales obliques en et dehors (Mongoloïde), les paupières gonflées, épicanthus, hypertélorisme, racine du nez élargie pseudo-macroglossie, oreilles dysplasiques, le cou court et large, une hypotonie musculaire marquée.



Fig. 10.2. Dysmorphie caractéristique

Au cours de l'enfance, on remarque très bien le retard mental, le quotient intellectuel (QI) montrant des valeurs comprises entre 25 et 40 ans, et un degré de développement physique ralenti.



Fig. 10.3. Des phénotypes spécifiques au syndrome de Down

Le caryotype peut révéler:

- La trisomie libre (95%) (Fig. 10.4),
- La translocation Robertsonienne (4%)
- Le syndrome de Down sous la forme appelée mosaïcisme (1%).

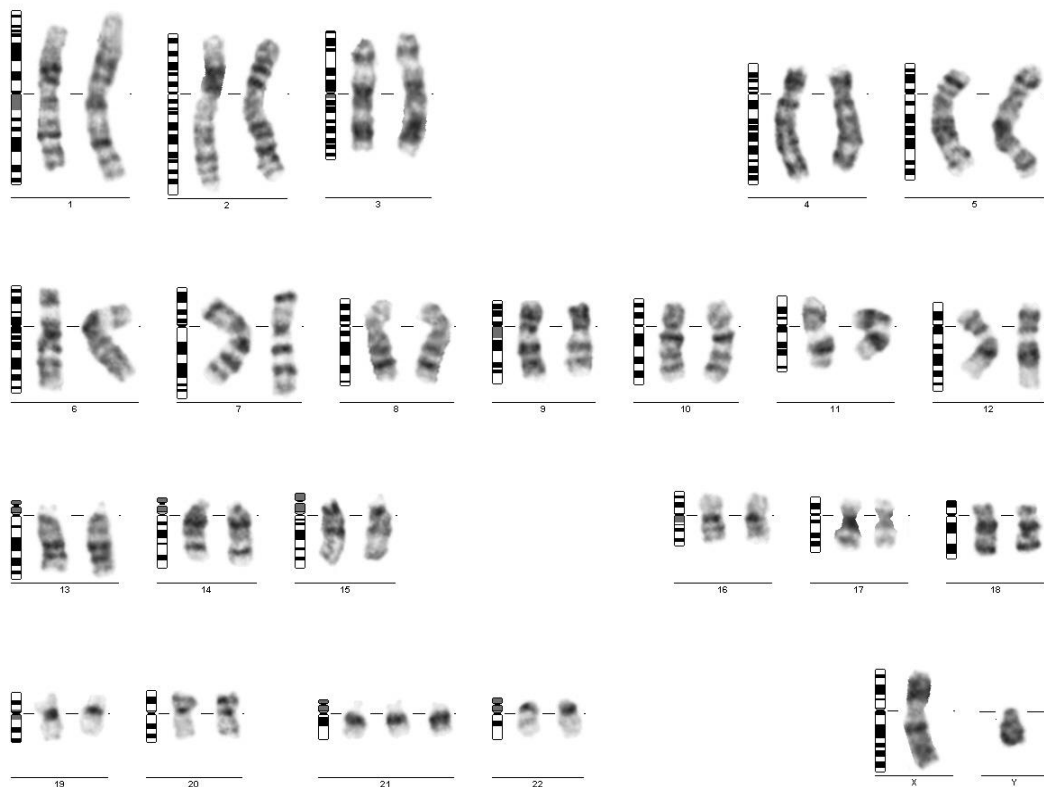


Fig. 10.4. Le caryotype 47,XY+21, trisomie 21 libre (La collection Dr. Cristina Gug)

Diagnostic prénatal

Le diagnostic de certitude est possible par étude du caryotype fœtal, mais les indications sont parfois difficiles à poser dans des situations à risque faible

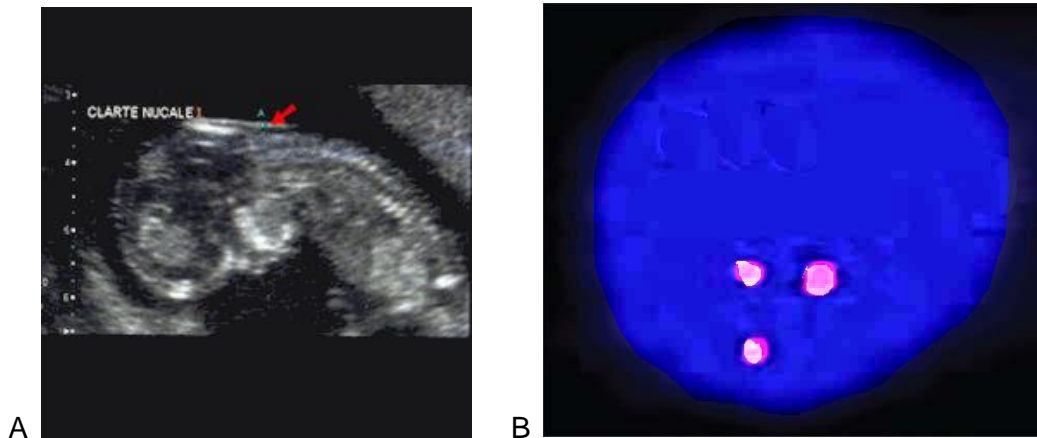


Fig. 10.5. (A) La clarté nucale visible a ultrasonographie
(B) Trisomie 21 en methode de hybridation in situ interphasique (FISH)



Fig. 10.6. Le 21 mars est la journée internationale de la trisomie 21

Le caryotype peut révéler

TRISOMIE 21 LIBRE, COMPLETE ET HOMOGENE (dans environ 95 % des cas)

- **libre** (s'oppose à translocation), les **3 complète** (s'oppose à partielle) la trisomie concerne la totalité du chromosome 21.
- **homogène** (s'oppose à mosaïque) la trisomie 21 a été observée dans toutes les cellules examinées au microscope ou qui ont fait l'objet d'un caryotype.

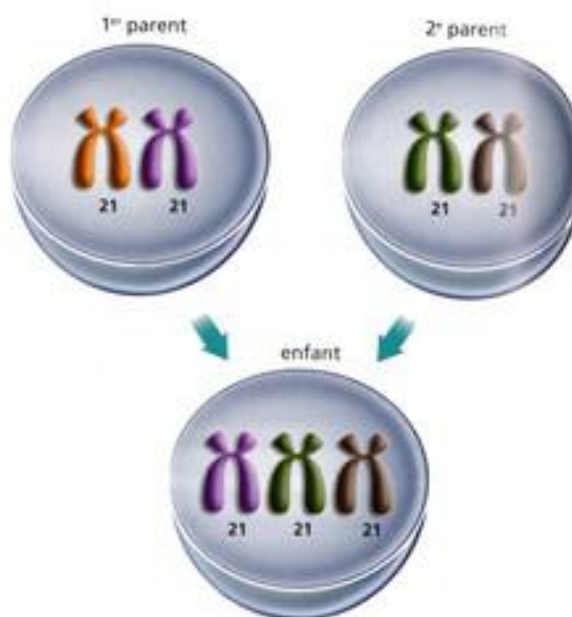


Fig. 10.7. Trisomie 21 libre

TRISOMIE 21 PAR TRANSLOCATION (dans environ 3 % des cas)

- Le caryotype montre 2 chromosomes 21 libres, **le troisième est fusionné, transposé sur un autre chromosome** (13,14,15 ou 22).
- Le terme **translocation** signifie qu'un chromosome s'est anormalement "collé" à un autre.

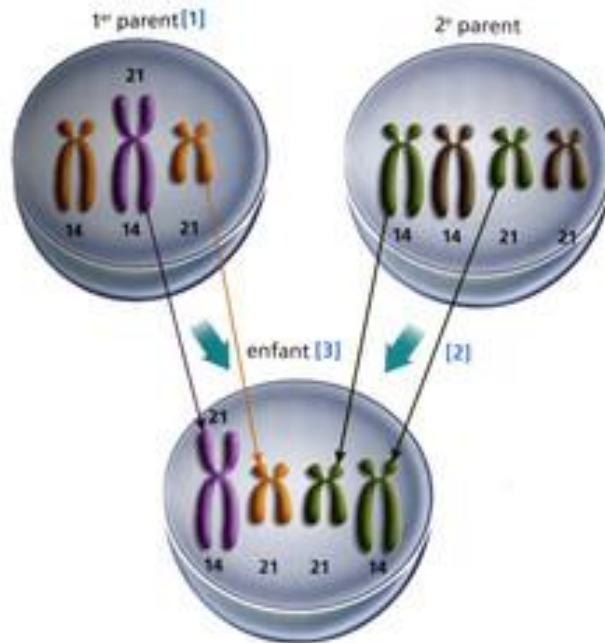


Fig. 10.8. Trisomie 21 avec translocation (14;21)

TRISOMIE 21 PARTIELLE (très rares cas)

- **Une seule partie du chromosome 21 est dupliquée.**
- Les conséquences médicales dépendent de la région qui est en triple exemplaire.
 - trisomie concernant la partie **proximale** (partie resserrée du chromosome dite centromère) : a peu de conséquences pathologiques
 - trisomie concernant la région **terminale** (loin du centromère) : provoque chez l'enfant la plupart des signes de la trisomie 21

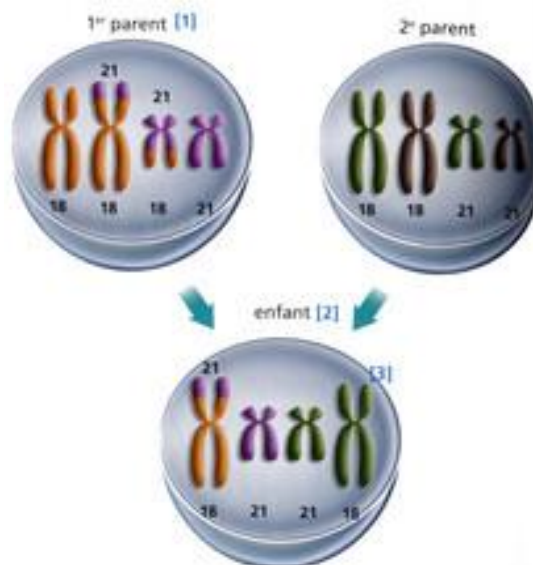


Fig. 10.9. Trisomie 21 partielle

1.2. La trisomie 18 (syndrome d'Edwards)

Rarement observée aux nouveau-nés (la trisomie affecte gravement la viabilité du fœtus); survie postnatale courte (4-6 mois)



Fig. 10.10. Phénotype dans le Syndrome d'Edwards

Signes cliniques:

- hypertonie musculaire prononcée,
- malformations occipitales du squelette,
- malformations du calcaneum (calcaneum proéminent)
- sternum bloquée,
- malformations des doigts,
- malformations cardiaques,
- faciès dysmorphique,
- retard mental,
- modification dermatoglyphes etc.

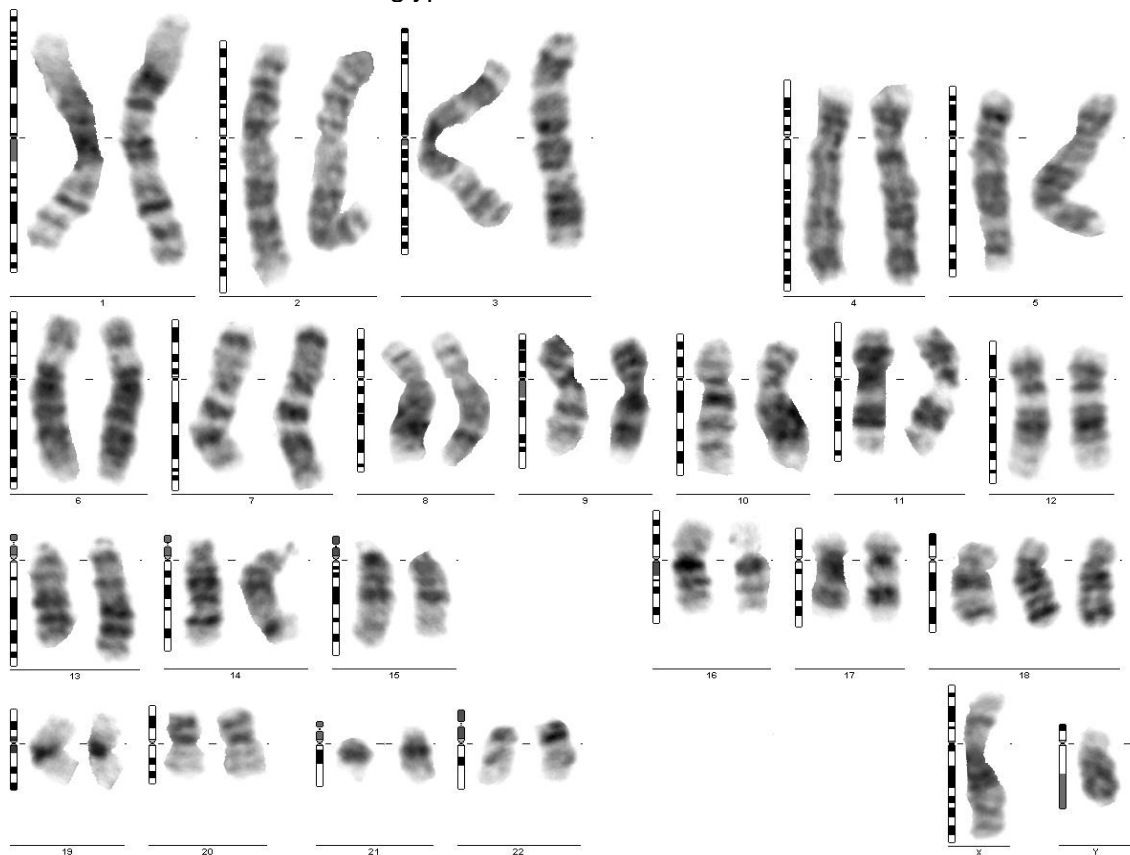


Fig. 10.11. Caryotype dans le Syndrome d'Edwards (*Collection Dr.Cristina Gug*)

Le caryotype:

- trisomie libre et homogène
- trisomie en mosaïque (avec une légère expression phénotypique) ou
- trisomie avec de différentes options de translocations.

Diagnostic prénatal possible sur signe d'appel échographique: malformations et retard de croissance débutant au 2^e trim.



Fig. 10.12. Fetus avec Trisomie 18

1.3. La trisomie 13 (syndrome de Patau)

La trisomie 13 provoque un tableau clinique sévère, mortel dans la plupart des cas, après les 3-4 premiers mois de la vie.



Fig. 10.13. Phénotype dans le Syndrome de Patau

Le phénotype de la trisomie 13 comprend

- graves malformations du système nerveux central, retard mental,
- dysmorphies faciales avec le front aplati, microphthalmie, colobome, un hypertélorisme, une fente labiale et / ou palatine,
- malformations cardiaques,
- polydactylie et d'autres malformations du squelette,
- anomalies des organes génitaux externes et internes.

Diagnostic prénatal possible sur dépistage échographique des malformations.

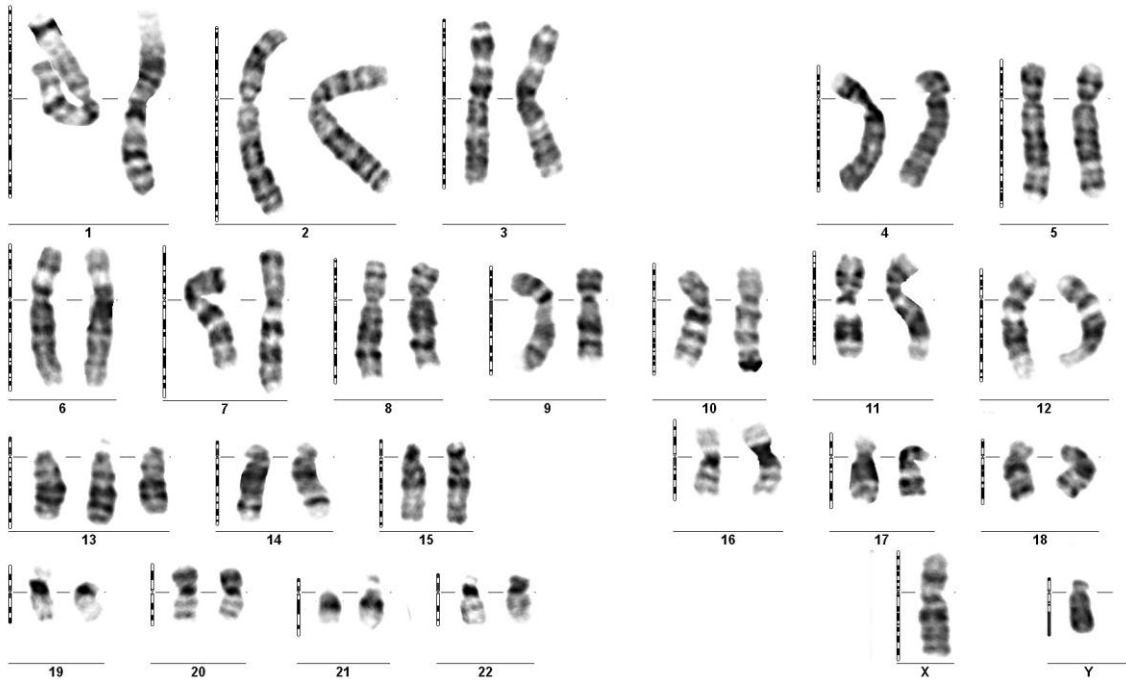


Fig. 10.14. Caryotype dans la trisomie 13 (Collection Dr. Cristina Gug)

10.1.4. La Trisomie 8 en mosaïque

Est reconnaissable cliniquement et associe

- un retard mental modéré avec
- une dysmorphie faciale particulière
- des anomalies ostéoarticulaires.

2. Syndromes chromosomiques structuraux autosomiques

2.1. Le syndrome de Wolf (4p-)

Le syndrome 4p- est caractérisé, du point de vue cytogénétique, par la suppression du bras «p» au chromosome 4 (monosomie partielle 4p).

Le tableau clinique est polymorphe:

- dysmorphies faciales, rétractions de la paupière, hypertélorisme, épicanthus, des oreilles dysplasiques,
- retard mental (à divers degrés),
- anomalies organiques.

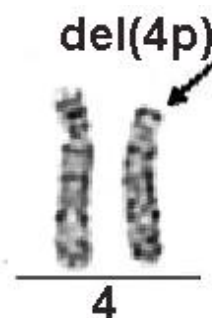
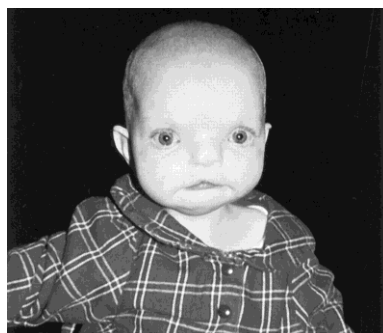


Fig. 10.15. Le phénotype spécifique du Syndrome de Wolf (délétion partielle 4p)

2.2. Le syndrome de Lejeune (5p- ou le syndrome "cri du chat")

Cytogénétique: délétion du bras «p» du chromosome 5 (Fig. 10.17)

Phénotypique: indique des signes pathognomoniques et d'autres non spécifique:

- le cri aigu caractéristique, causé par une hypoplasie du larynx,
- faciès distinctif avec une microcéphalie, épicanthus, hypertélorisme, fentes palpébrales dirigées anti-mongoloïde, micrognathie, sagittales, oreilles dysplasiques,
- degré variable de retard mental.

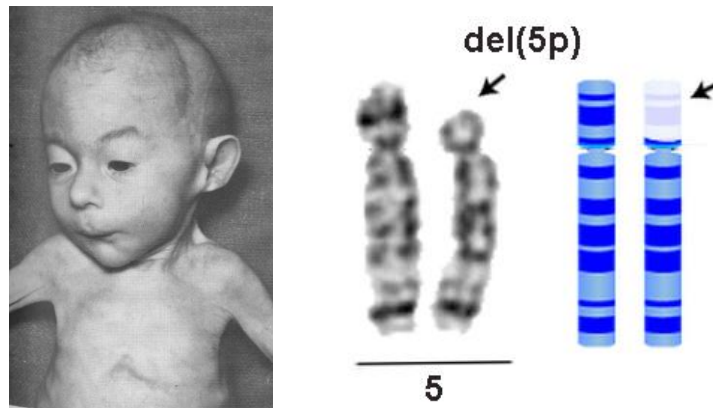


Fig. 10.16. Le phénotype spécifique du Syndrome de Lejeune (délétion partielle 5p)

2.3. Le syndrome de Prader-Willi

Cette maladie touche un enfant sur 15 000.

C'est un délétion paternelle de la partie proximale du bras long du chromosome 15, responsable d'un syndrome de Prader-Willi

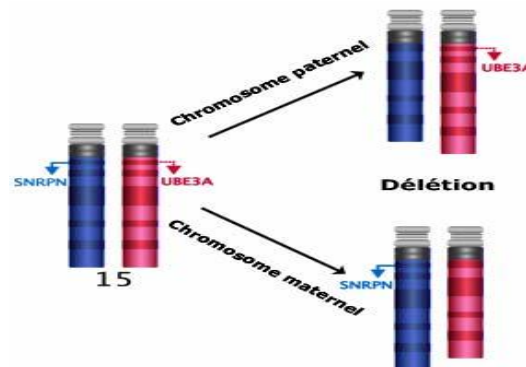


Fig. 10.17. (A) Le délétion de la partie proximale du bras long du chromosome 15

En effet, les gènes responsables du syndrome de Prader-Willi (représentés globalement par SNRPN sur le schéma) ne s'expriment qu'à partir du chromosome 15 paternel. Une délétion du 15 maternel n'affectera donc pas leur transcription.

Une autre cause du syndrome de Prader-Willi est la dysomie maternelle pour la paire de 15 chromosomes.

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique qui se caractérise à la naissance par:

- Hypotonie = diminution du tonus musculaire
- Hyperphagie = prise excessive d'aliments



Fig. 10.18. Le phénotype *de* syndrome de Prader-Willi (délétion partielle 15q11)

2.4. Syndrome d'Angelman

C'est un délétion maternel de la partie proximale du bras long du chromosome 15, responsable d'un syndrome de

- dysmorphie faciale particulière,
- sourire ou rire non motivé,
- retard mental sévère,
- absence de langage,
- saisies,
- mouvements ataxiques.

Une autre cause du syndrome d'Angelman est la dysomie paternelle de la paire de 15 chromosomes.



Fig. 10.19. Le phénotype *de* syndrome d'Angelman (délétion partielle 15q11)

2.5. Le Syndrome de Pallister-Killian ou tétrasomie 12p

La présence d'un petit chromosome surnuméraire qui a formé 2 copies des bras courts d'un chromosome 12 résultant en la présence de quatre copies de ce bras court. Un isochromosome $i(12p)$ est formé. L'incidence annuelle est estimée à environ 1/25 000. Cette anomalie a la particularité d'être présente **en mosaïque**.

L'isochromosome est, dans la plupart des cas, **d'origine maternelle**.

Tous les cas rapportés sont sporadiques.



Fig. 10.20. Le phénotype pour le Syndrome de Pallister-Killian

Le tableau clinique associe

- un retard psychomoteur sévère
- une hypotonie marquée
- une dysmorphie faciale très caractéristique:
- un profil aplati et un front haut avec une alopécie fronto-temporale,
- des fentes palpébrales obliques avec hypertélorisme,
- une racine de nez plate et élargie

3. Syndromes chromosomiques avec microdélétions ou microduplications

3.1. Le Syndrome Rubinstein-Taybi

Il y a une microdélétions **16p13**. Syndrome autosomique dominant avec une expressivité variable, qui peut être familial ou sporadique.

Phénotype:

- Pouce larges, les orteils sont larges
- microcéphalie,
- fentes de la paupière avec orientation antimongoloïde,
- mâchoire hypoplasique,
- palais ogival,
- l'apparition du nez dans le "bec du perroquet"
- petite stature, retard mental.



Fig. 10.21. Le phénotype pour le Syndrome de Rubinstein–Taybi (délétion partielle 16q13.11)

3.2. Syndrome de DiGeorge

Il y a une microdélétion 22q11.

Phénotype:

- dysmorphie faciale caractéristique chez les jeunes enfants:
- micrognathie,
- fentes courtes des paupières,
- télécantus,
- petites oreilles, en bas insérées,
- filtre court, microstome

Les anomalies faciales ultérieures comprennent:

- traits du visage communs syndrome VCF,
- aplasie / hypoplasie des glandes parathyroïdes se manifestant par une hypocalcémie
- aplasie / hypoplasie thymique, se manifestant par une immunodéficience cellulaire,
- malformations cardiaques (tétralogie de Fallot, tronc artériel commun, coarctation aortique)



Fig. 10.22. Le phénotype pour le Syndrome de DiGeorge (délétion partielle 22q11)

3.3. Syndrome velo-cardio-facial (VCF)

Les patients présentent diverses combinaisons de manifestations cliniques dans ces 2 syndromes, c'est pourquoi il a été proposé comme nom commun : Syndrome de délétion 22q11.

Dysmorphismes faciaux courants avec S diGeorge, mais aussi des particularités:

- hypertélorisme,
- la racine du nez proéminent,
- bout de nez bulbeux

Les caractéristiques sont données par

- fente palatine, insuffisance du palatine
- voix nasale
- anomalies cardiaques de communication interventriculaire et tétralogie de Fallot.
- Les troubles mentaux sont relativement courants: dépression, psychose bipolaire, schizophrénie.

Acronyme C.A.T.C.H. 22 fait référence aux anomalies suivantes:

- C = cardiaque
- A = Anomalie faciale
- T = Hypoplasie thymique,
- C = Fente palatine, (Cleft palate)
- H = Hypocalcémie



Fig. 10.23. Le phénotype pour le Syndrome velo-cardio-facial ou C.A.T.C.H. 22 (délétion partielle 22q11) (Collection Dr.Cristina Gug)

3.4. Syndrome de Williams

Microdélétion **7q11**, une région chromosomique dans laquelle se trouve le gène de l'élastine (syndrome de délétion de gène contigu).

Phénotype:

- dysmorphie faciale caractéristique
- faciès de lutin, front large,
- fentes courtes des paupières,
- filtre long,
- narines antéversées,
- lèvres charnues,
- dents petites et espacées,
- malformations cardiaques: sténose aortique supra-avalvulaire
- retard mental léger,
- troubles de la parole, comportement sociable.

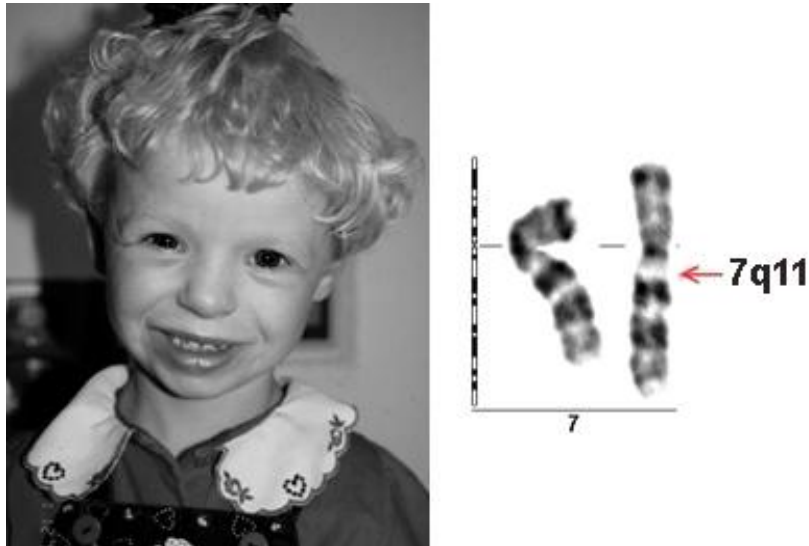


Fig. 10.24. Le phénotype pour le Syndrome de Williams (délétion partielle 7q11)

3.5. Rétinoblastome (tumeur maligne de la rétine)

Le rétinoblastome est une tumeur embryonnaire chez les enfants avec une mutation dans la gène **RB1**. La mutation est une délétion qui peut affecter le gène et peut s'étendre aux gènes voisins (syndrome du gène contigu).

Le gène **RB1** est un gène suppresseur de tumeur, localisé a 13q14, qui nécessite une homozygotie pour l'expression phénotypique.

Il y a 2 événements mutationnels consécutifs :

- Un hérité d'un parent sur la lignée germinale (état hétérozygote)
- Un acquis postnatal (état homozygote)

La tumeur peut être

1. unilatéral (1/3 des cas),
2. bilatéral (2/3 des cas) et
3. exceptionnellement 3 tumeurs: 2 oculaires + 1 dans le SNC.

Début à l'âge de 2-30 mois.

Le rétinoblastome peut survenir sous 2 formes:

1. héréditaire, génétique, avec transmission DA (40% des enfants de RB bilatéral + 5% de RB unilatéral)
2. sporadique, non héréditaire.



Fig. 10.25. Le phénotype pour le Rétinoblastome unilatéral et bilatéral (délétion partielle 13q14)

La tumeur peut être suspectée dans les premiers stades par l'aspect particulier de la pupille, comme un reflet blanchâtre de la pupille, la leucocorie, le deuxième signe est le strabisme.

Au cours de l'évolution, l'enfant peut avoir un œil douloureux, rouge ou hypertrophié.

3.6. Néphroblastome = Tumeur de Wilms (tumeur rénale maligne)

Néphroblastome est due à une mutation du gène suppresseur de tumeur noté WT1 avec le locus 11p13. La mutation génique est une délétion qui peut également inclure des gènes adjacents.

L'apparition de la tumeur nécessite 2 mutations,

- la première mutation est germinale,
- la seconde mutation est somatique dans les cellules rénales, postnatale.

Le début est jusqu'à l'âge de 5 ans.

Selon l'ampleur de la suppression, d'autres manifestations peuvent être associées à l'acronyme **W.A.G.R.**

1. W=Tumeur de Wilms
2. A=Aniridie,
3. G=dysplasie Génito-urinaire,
4. R=Retard mental

Il existe 2 formes:

- héréditaire, génétique avec transmission autosomique dominant
- non héréditaire, sporadique.

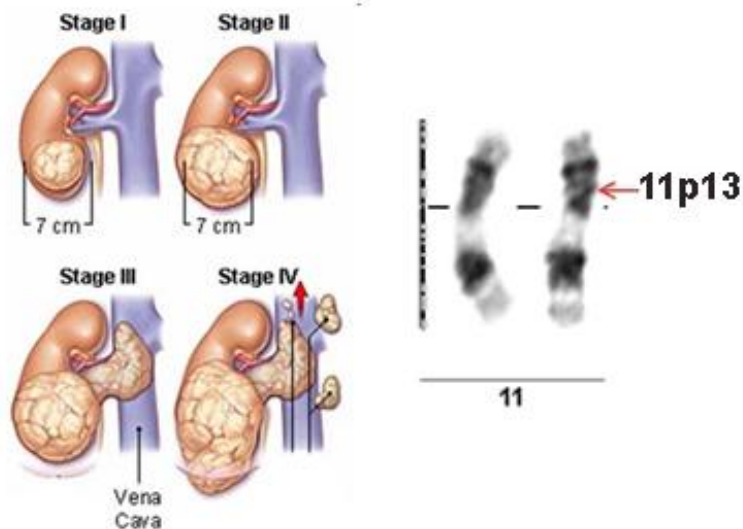


Fig. 10.26. Le phénotype pour le Néphroblastome (délétion partielle 11p13)

3.7. Syndrome de Beckwith-Wiedemann

Transmission autosomique dominant avec expressivité variable avec microduplication **11p15** et empreinte génomique paternelle.

Phénotype:

- macrosomie,
- Hémi-hypertrofia,
- macroglossie,
- viscéromégalie,
- défauts de la paroi abdominale:
- hernie ombilicale,
- omphalocele.

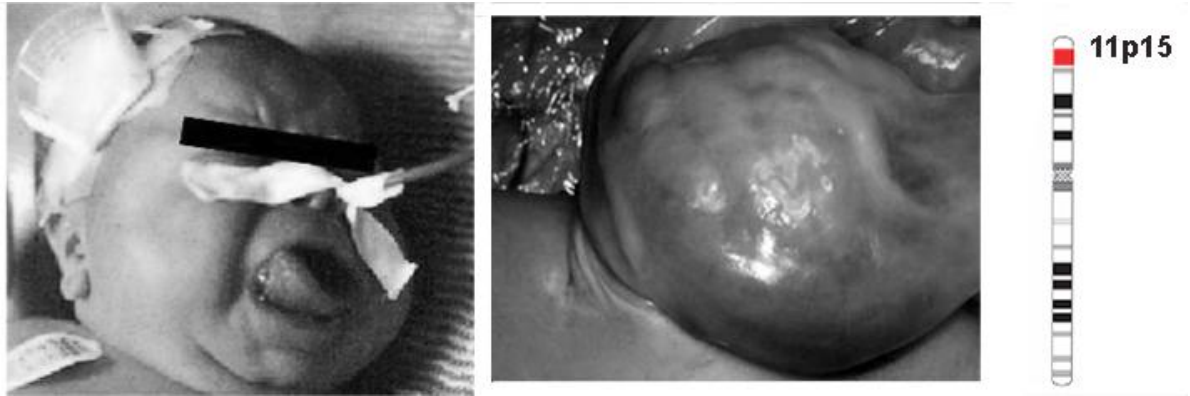


Fig. 10.27. Le phénotype pour le Syndrome de Beckwith-Wiedemann (macroglossie et omphalocele) (microduplication 11p15)

4. Les syndromes chromosomiques gonosomales numériques

4.1. Le syndrome Turner (45, X)

La monosomie complète ou en mosaïque associe des signes phénotypiques de type nanisme, des défauts dans le développement ovarien et diverses malformations viscérales.

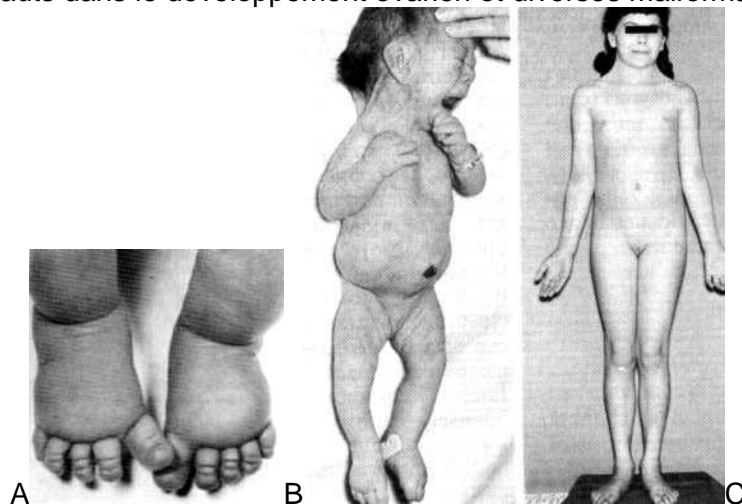


Fig. 10.19. Le syndrome de Turner: (A,B) la naissance et la puberté (C)

À la naissance: lymphœdèmes au niveau des mains et des pieds, le cou court et palmé (10.19.A).

La puberté: une petite taille (1,40 m à 1,50 m), dysgénésie gonadique, sans avoir les caractères sexuels secondaires: aménorrhée primaire, glandes mammaires sous-développés (aréoles mammaires implantées plus latéralement à la ligne médio-claviculaire), pilosité axillaire et pubienne faible représentés et stérilité.

Caryotype: **monosomie X** (45, X) ou des anomalies structurelle de l'un des deux chromosomes X (Fig. 10.20.), homogènes ou en mosaïque.

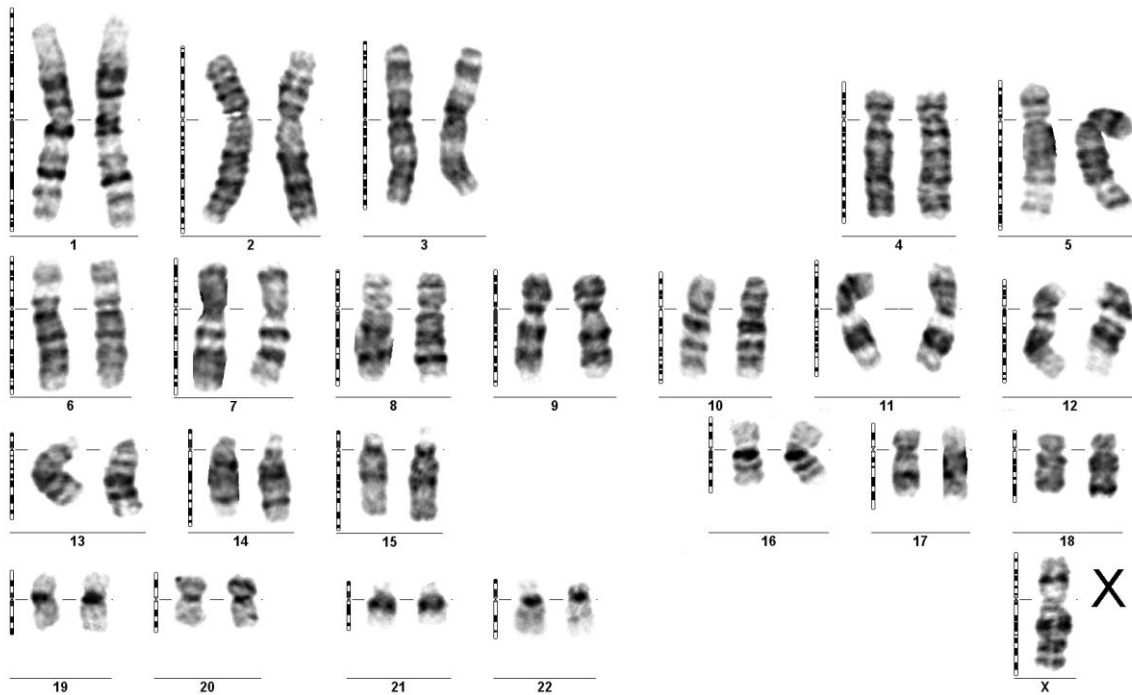


Fig. 10.20. Le syndrome de Turner: le caryotype (Collection Dr. Cristina Gug)

4.2. Le syndrome de Klinefelter (47,XXY)

Incidence:

- 1 à 1000 naissances masculines,
- 1 à 300 dans les fausses couches.

Signes cliniques:

- taille plus grande, asthénie,
- jambes plus longues que d'habitude,
- distribution du tissu musculaire est gynoïde,
- aspect eunuchoïde.

A la puberté:

- hypogonadisme,
- hypoplasie des testicules,
- les caractères sexuels secondaires ne sont pas installés,
- stérilité par oligospermie ou azoospermie.

Le syndrome de Klinefelter est la cause la plus fréquente de hypogonadisme aux hommes.

Caryotype: 80-85% ont un caryotype **47, XXY**.

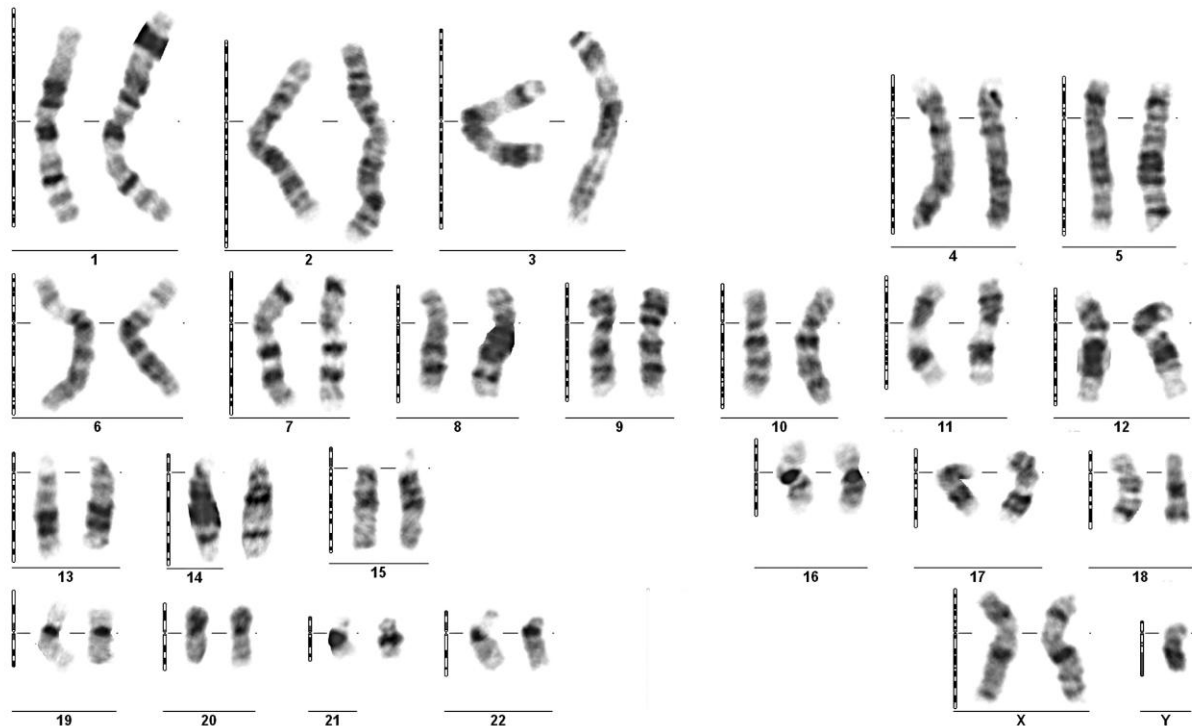


Fig. 10.21. Le syndrome de Klinefelter: caryotype (Collection Dr. Cristina Gug)

4.3. Le syndrome 47, XYY

Incidence: 1 à 10000 nouveau-nés de sexe masculin

Dysmorphie généralement pas présents; il y a des cas où le faciès trahit un comportement difficile, agressif; en plus, ont été décrites acné juvénile, synostose radio-cubitale et hypogonadisme.

La fertilité est généralement normale, mais il y a aussi des cas d'infertilité et de stérilité.

Caryotype: 90% ont un caryotype **47,XYY** .

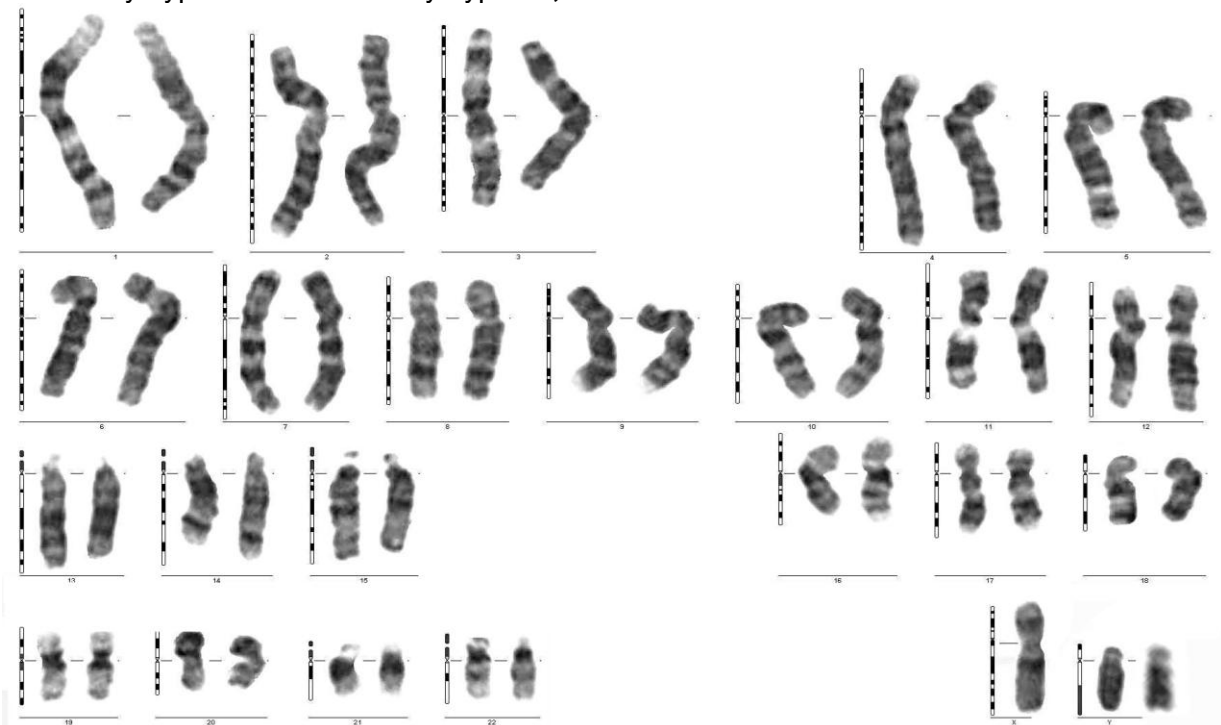


Fig. 10.22. Le syndrome Poli Y, 47,XYY: caryotype (Collection Dr. Cristina Gug)

4.4. La trisomie X

Incidence: 1 à 1000-1200 nouveau-nés de sexe féminin

À la naissance, il n'y a pas de signes phénotypiques pour suggérer la trisomie X. Le développement neuro-moteur ultérieure est retardée, il y a des troubles cognitifs et de l'apprentissage, des troubles psycho-affectifs et psycho-sociaux, un comportement enfantin.

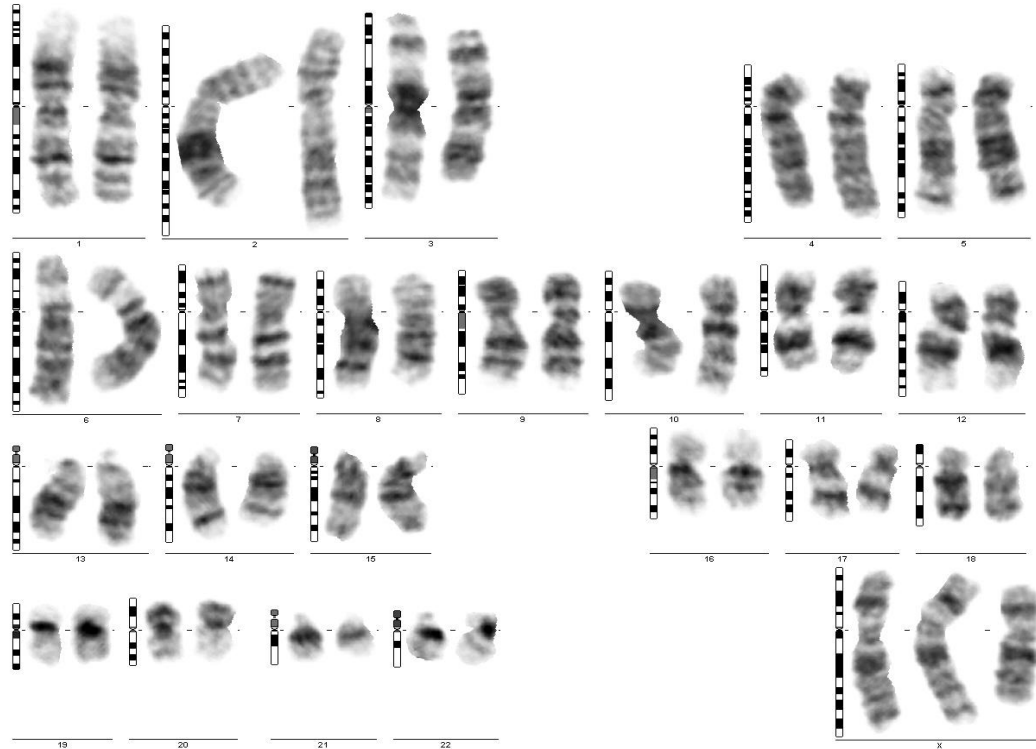


Fig. 10.23. La trisomie X: le caryotype (Collection Dr. Cristina Gug)

Chapitre 11

«TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL»

Dr. Cristina Gug

Introduction

Le terme générique «troubles du développement sexuel» englobe toutes les affections dans lesquelles le développement sexuel s'est effectué de manière atypique. On lui préfère généralement, comme c'est le cas ci-après, la dénomination anglaise «DSD» (*Disorders of Sex Development*).

L'introduction de cette terminologie neutre a ainsi mis fin aux anciennes appellations controversées telles que (pseudo-) hermaphrodisme et intersexualité.

Il existe plusieurs types de troubles de l'identité sexuelle.

1. Les anomalies génétiques chromosomiques

Chez la fille:

1. **Le syndrome de Turner**, a un seul chromosome X qui ne permet pas le développement et le fonctionnement des ovaires. Il n'y a pas de développement de caractères sexuels secondaires, bien que l'apparence générale soit féminine. Elle est stérile.
2. **Le syndrome XXX**, comme le syndrome de Turner, l'apparence générale est féminine (ainsi que l'identité de genre dans la plupart des cas), les malformations associées sont fréquentes.

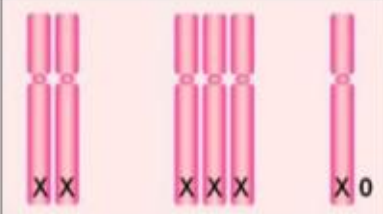
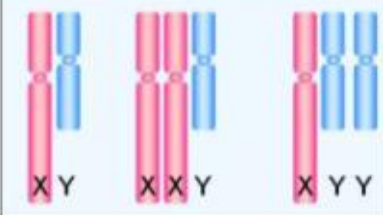
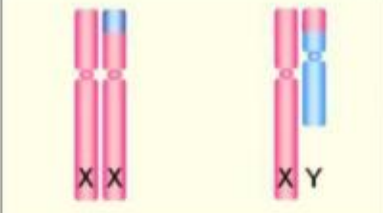
	Caryotype	Apparence sexuelle	Gonades	Observations cliniques et fréquence
	46, XX	féminine	ovaires fonctionnels	fertilité
	47, XXX	féminine	ovaires fonctionnels	fertilité, une femme sur 500
	45, X0	féminine	différenciation puis régression des ovaires	syndrome de Turner, stérilité, une femme sur 2 700
	46, XY	masculine	testicules fonctionnels	fertilité
	47, XXY	masculine	testicules petits sans cellules germinales	syndrome de Klinefelter, stérilité, un homme sur 700
	47, XYY	masculine	testicules fonctionnels	fertilité, un homme sur 500
	46, XX	masculine	testicules non fonctionnels	stérilité, un homme sur 20 000
	47, XY	féminine	gonades présentant à la fois l'aspect d'ovaires et de testicules	stérilité, une femme sur 10 000

Fig. 11.1. Tableau des anomalies génétiques chromosomiques numériques

Chez le garçon:

1. **Le syndrome de Klinefelter:** 2X pour 1Y. Le corps est masculin, organes génitaux sont atrophiés avec morphologie particulière (longues jambes – macroskèle, anomalies squelettiques). Peut être accompagné de gynécomastie (poitrine). Ce sujet aurait assez fréquemment des troubles de comportement. Il est stérile.
2. **Le syndrome XYY,** pas de trouble ni difficulté liés à cette anomalie génétique. Les sujets pouvant avoir un développement sexuel et une fertilité normale. On y a associé dans les 70's une plus grande agressivité „le chromosome du crime”!
3. **Le syndrome 48,XXYY.** La prévalence est 1:18.000-1:40.000. Il est considéré comme une variante du syndrome de Klinefelter. Présente une grande taille, hypogonadisme hypergonadotrope, infertilité, troubles neurodéveloppementaux, trouble du spectre autistique et tremblements. Il a un QI complet dans le domaine de la déficience intellectuelle (<70).



Fig. 11.1. Patient atteint du syndrome 47, XYY (A)
et patient atteint du syndrome 48, XXYY (B)

4. **Le mosaïcisme 45,X/46,XY** est une anomalie gonosomique du déterminisme sexuel caractérisé par un très large spectre phénotypique allant de *femmes* avec ou sans stigmates turnériens, aux hommes d'apparence normale en passant par les phénotypes ambigus avec un degré variable de masculinisation des organes génitaux externes.

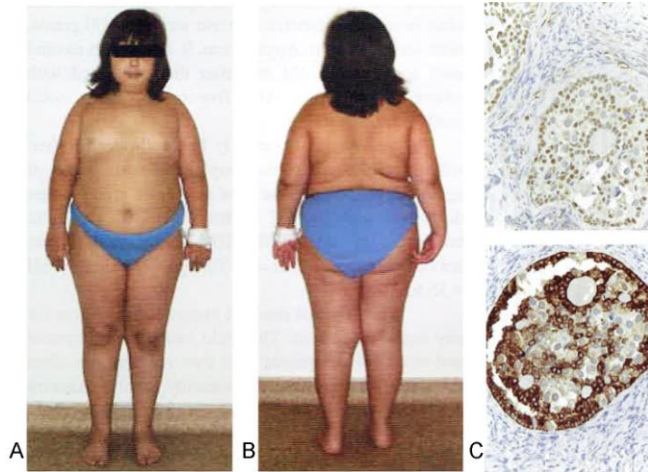


Fig. 11.2. Enfant de sexe féminin avec dysgénésie gonadique mixte (A, B) chez qui la biopsie gonadique a confirmé la gonade gonadique droite (C) avec caryotype 45,X(20%)/46,XY (80%). DOI:10.4183/AEB.2015.221

Chez les garçons comme chez les filles présentant une TDS (DSD) **45,X/46,XY**, on observe souvent des caractéristiques classiques du **syndrome de Turner**: lymphoedème, petite taille, thorax scutiforme, rein en fer à cheval, anomalies de la crosse de l'aorte. Ces patients risquent de développer un gonadoblastome (tumeur blastique gonadique).

2. L'hermaphrodisme vrai

Il se caractérise chez un même individu par la présence en proportion variable de **tissu testiculaire et ovarien** (ovotestis), ce qui explique l'**ambiguïté sexuelle** retrouvée à la naissance avec toutes les variantes possibles entre un phénotype masculin et un phénotype féminin

Dans la plupart des cas, il existe à la naissance une ambiguïté sexuelle associant hypospadias, bourgeon génital, bourrelets labio-scrotaux puberté.



Fig. 11.3. L'hermaphrodisme vrai

Lors de la puberté et en fonction de l'importance des différents tissus gonadiques, on pourra observer

- la survenue de menstruation,
- d'une spermatogenèse et
- un développement mammaire.

L'ablation du tissu gonadique d'un des sexe sera effectué à la fin de la croissance accompagné d'un traitement hormonal (substitutif ou complémentaire).

Le caryotype peut être: **46,XX/46,XY** or **47,XXX/46,XY** or **46,XX/47,XXY**

La présence d'un *ovotestis* doit être suspectée chez une fille virilisée dont la fonction surrénalienne est normale et le taux de testostérone élevé. Parfois, un testicule labio-scrotal ou inguinal est palpable. Dans tous les cas, tout tissu testiculaire ectopique ou dysmorphique doit être retiré, pour éviter la survenue de tumeurs gonadiques.

3. Syndrome d'insensibilité totale aux androgènes

S'appelle aussi syndrome du testicule féminisant. C'est un type de pseudo hermaphrodisme masculin. Le patient a un caryotype **46,XY** mais un phénotype typiquement féminin à la naissance.

Il y a une absence totale des récepteurs pour les androgènes, et la différenciation sexuelle est une différenciation féminine. A la naissance, les gonades (OG) sont de type féminines ou présentent une ambiguïté sexuelle. La virilisation apparaît à la puberté du fait d'une augmentation de la testostérone (par transformation) associée à une gynécomastie.

À la puberté, il n'y a ni développement des pilosités axillaires et pubiennes, ni apparition de règles. Le développement mammaire est normal. À l'échographie, on ne trouve pas d'utérus. À la consultation, on observe une hernie inguinale (les gonades sont en position inguinale). Les patients présentent un très fort taux de testostérone circulante.

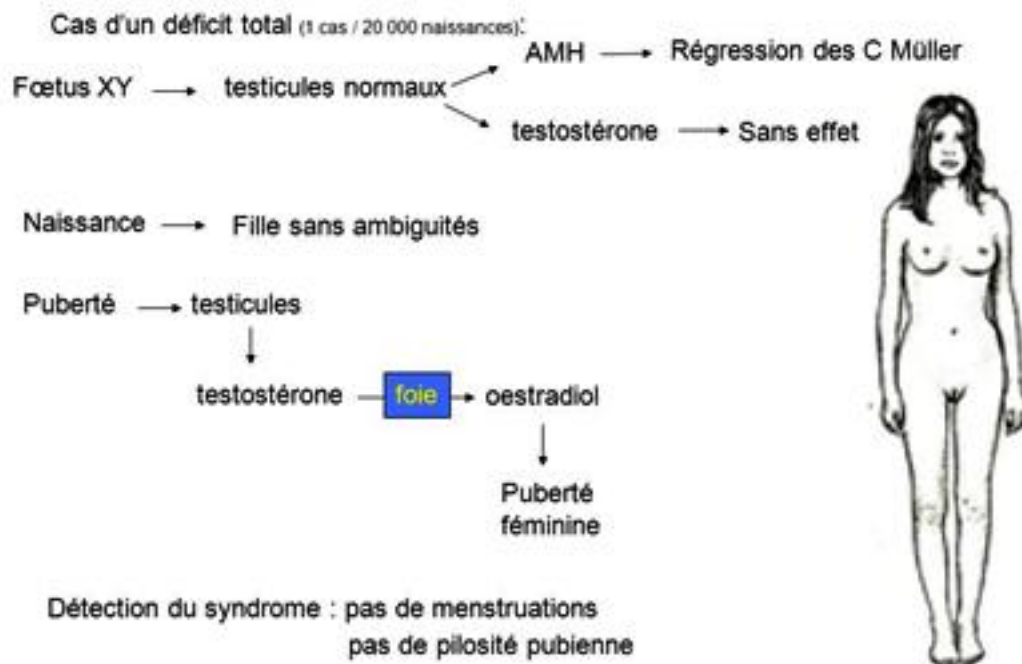


Fig. 11.4. Syndrome d'insensibilité totale aux androgènes

Chez les filles atteintes d'une hernie inguinale, un caryotypage est toujours requis, car il s'agit d'une caractéristique classique du syndrome d'insensibilité totale aux androgènes.

4. Phénotype masculin normal avec caryotype 46,XX (Syndrome de la Chapelle)

En cas de phénotype masculin normal (testicules bilatéraux, production normale d'AMH et de testostérone) associé à un caryotype 46,XX.

Causes:

- 20% de ces cas sont dus à une translocation de gène SRY;
- les autres causes restent, à l'heure actuelle, énigmatiques.

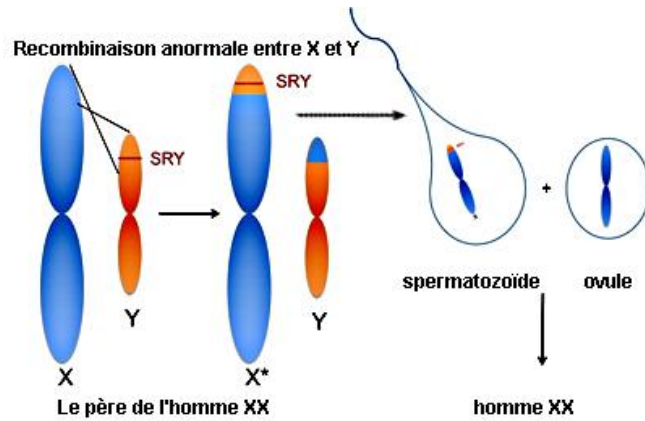


Fig. 11.5. Crossing over anormal entre X et Y chez le père détermine la formation d'un homme 46XX

5. Le Déficit en 21 hydroxylase

La forme la plus fréquente d'hyperplasie surrénalienne est le déficit en 21 hydroxylase. Le gène CYP21 est porté sur le chromosome 6p21. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive responsable d'une virilisation, d'une petite fille et d'un syndrome de perte de sel en période néo-natale.

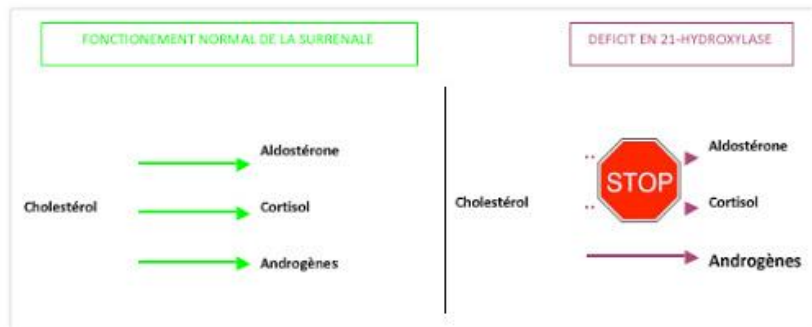


Fig. 11.6. Le mécanisme physiopathologique par lequel la déficience enzymatique 21 hydroxylase conduit à une virilisation associée à une perte de sel et une carence en cortisol.

Le diagnostic est porté devant une virilisation plus (un l'organe pénoclitoridien) ou moins (hypertrophie clitoridienne) complète des OGE. Le caryotype est **46,XX**. La prise en charge est Pluridisciplinaire

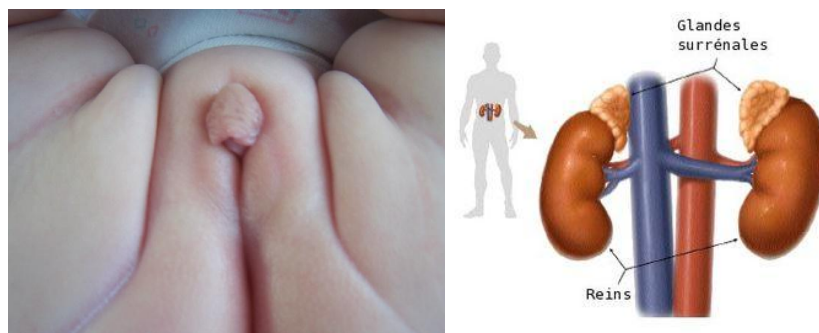


Fig. 11.7. L'hypertrophie clitoridienne

L'hypertrophie du clitoris pouvant atteindre une taille de 4 cm au repos. L'aspect de ces femmes peut être un peu androïde (peut être amélioré par traitement hormonal). Les (autres) OGE et OGI sont normaux, la femme est fertile.

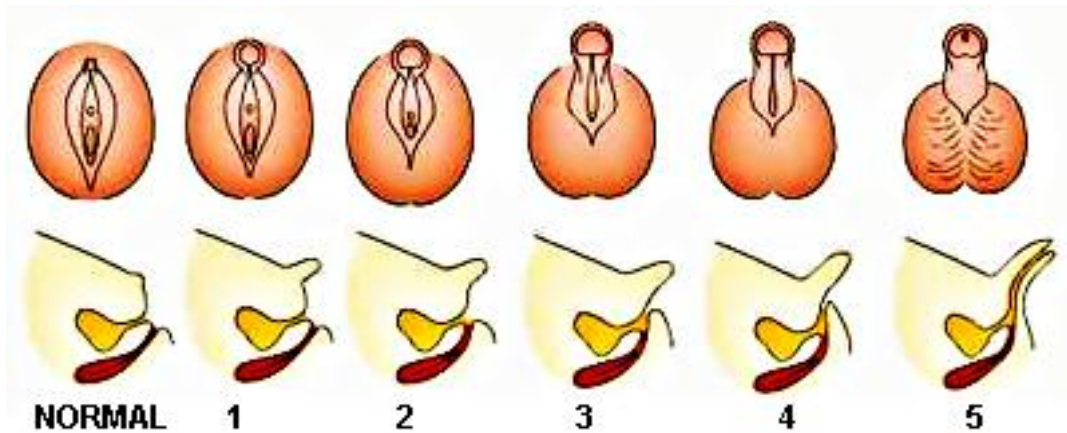


Fig. 11.8. Les 5 stades de virilisation des organes génitaux externes chez la fille selon Prader

La virilisation d'une fille 46,XX résulte presque toujours d'une hyperplasie cortico-surrénalienne congénitale, qui peut souvent facilement être diagnostiquée par un dosage de la 17-hydroxyprogestérone (en cas de déficit en 21- hydroxylase).

6. Le transsexualisme

Ce terme s'applique à des sujets qui, en dehors de toute ambiguïté sexuelle organique ou de toute anomalie génétique, éprouvent un sentiment d'inconfort et d'inadéquation à l'égard de leur sexe anatomique et désirent être débarrassés de leurs organes génitaux afin de pouvoir vivre comme des sujets du sexe opposé.



Fig. 11.9. Le transsexualisme> Il s'appelle « Conchita » Wurtz, transsexuel à barbe, représentant de l'Autriche lors de l'Eurovision 2014

Leur conviction est d'appartenir à l'autre sexe et traduit le désir de vivre en tant que personne du sexe opposé.

Cela se traduit par la volonté de changer de sexe physiquement par recours à des traitements hormonaux et chirurgicaux.

Un trouble patent existe habituellement chez eux dès l'enfance, souvent favorisé par une relation perturbée avec un parent qui se comportait avec l'enfant comme s'il était du sexe opposé.

Chapitre 12

LE TROUBLES DU DEVELOPPEMENT PRENATAL

Dr. Cristina Gug

Éléments de tératologie

Au cours du développement intra-utérin le produit de la conception, à cause de la vulnérabilité peut souffrir de troubles de morphogénèse et même cesser d'évoluer et sous l'action d'autres facteurs nocifs au cours du développement embryonnaire et fœtal.

Pendant ces dernières années les études de génétique moléculaire et cytogénétique ont révélé que les anomalies congénitales sont causées par:

- des facteurs héréditaires (maternels, ou même du génome embryonnaire),
- étant parfois évidente la coopération (interaction) entre
 - les facteurs environnementaux et
 - les troubles héréditaires

L'étude des mécanismes d'action et des effets de ces facteurs sur le produit de la conception font l'objet de la tératologie.

Classiquement, les malformations congénitales ont été définies comme des défauts morphologiques qui se produisent à cause des troubles d'embryogenèse présentes à la naissance.

1. Classification des anomalies congénitales

Les défauts primaires uniques peuvent être classés en fonction de la cause qui a provoqué l'erreur dans la morphogénèse.

Ainsi, ces défauts peuvent être représentés par:

1.1. Malformation - implique un défaut structurel produit par une erreur localisée, intrinsèque, dans la morphogénèse.

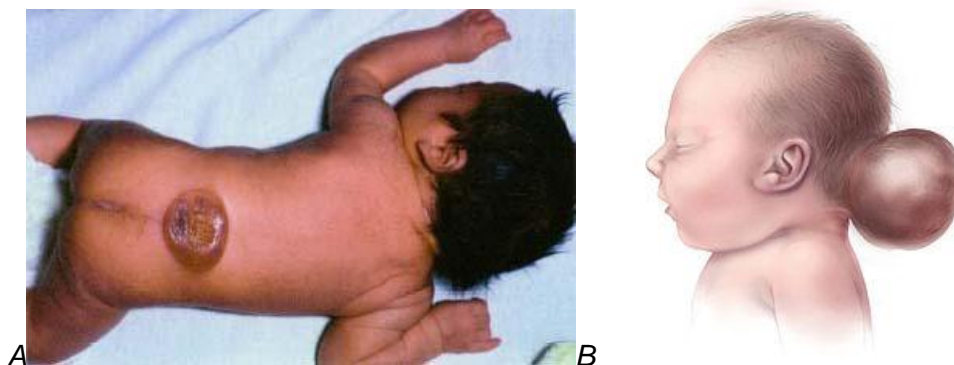


Fig. 12.1. Défaut de tube neural: (A) Spina bifida et (B) exencéphalocèle

1.2. Déformation – modification de la forme et / ou de la partie de structure, par l'action de facteurs extérieurs.



Fig. 12.2. Déformation des membres inférieurs

1.3. Dysplasie – organisation anormale des cellules dans les tissus et ses conséquences structurelles. La dysplasie peut être localisée ou généralisée.



Fig. 12.3. Hémangiome faciale

1.4. Disruption – destruction d'une partie qui a été formé normalement; peut apparaître par au moins deux mécanismes: l'amputation des structures normalement formées (par exemple amputation d'un membre supérieur, inférieur, des doigts etc.), ou l'arrêt de l'irrigation d'une des parties du corps pendant le développement.



Fig. 12.4. Amputation des doigts

Le terme de **syndrome plurimalformatif** signifie l'existence de plusieurs défauts de naissance, mais tous ayant la même étiologie. Ces syndromes sont causés par:

- anomalies monogéniques,
- facteurs tératogènes
- des anomalies chromosomiques qui affectent
 - une grande partie des chromosomes,
 - des microdélétions chromosomiques.

Les syndromes plurimalformatifs comprennent les cas où l'anomalie de développement primaire a affecté deux ou plusieurs systèmes, mais c'était une cause commune. Selon l'étiologie, ces syndromes sont classés en:

2. Syndromes causés par des anomalies chromosomiques

Les études chromosomiques ont révélé une variété de syndromes plurimalformatifs causés par des anomalies chromosomiques. Parce que les chromosomes sont présents dans toutes les cellules de l'organisme, l'existence d'une aberration chromosomique peut affecter de nombreuses parties du corps. Il a été noté cependant que les anomalies chromosomiques gonosomales causent moins de défauts congénitaux. La maladie la plus commune associée à une anomalie chromosomique est le syndrome de Down (trisomie 21). La plupart des signes cliniques de la maladie sont présentes dès la naissance.

D'autres syndromes accompagnés par de plusieurs anomalies chromosomiques sont la trisomie 13, la trisomie 18 et presque tous les syndromes avec des anomalies chromosomiques structurelles.



Fig. 12.5. La trisomie 13 (A), la trisomie 18 (B), la trisomie 21(C)

3. Classification

Syndromes causés par des facteurs tératogènes

Les syndromes causés par des facteurs tératogènes sont provoqués par différents agents:

- médicamenteux
- chimiques
- infectieux,

qui entre en contact avec l'embryon ou le fœtus.

Ce groupe de maladies est d'une grande importance, étant celle dans laquelle la prophylaxie est souvent possible.

Les anomalies congénitales peuvent être basées sur des défauts biochimiques, métaboliques, souvent résultant d'une série de troubles organiques, morphogénétiques et fonctionnels.



Fig. 12.6 Les facteurs tératogènes les plus connus sont les médicaments sans ordonnance

3.1. Classification des anomalies congénitales par rapport à la nature de l'agent causal et le moment de son action, le procès de l'organogenèse et / ou de l'histogenèse sera plus ou moins perturbé, affectant parties d'un organe, de l'organe entier, ou même des organes voisins, avec la diminution ou la perte de leur potentiel fonctionnel.

Selon l'aspect morphologique, les anomalies congénitales peuvent être classées en:

- **atrésie**, formation incomplète ou absence du lumen;
- **agénésie**, l'absence d'un organe;

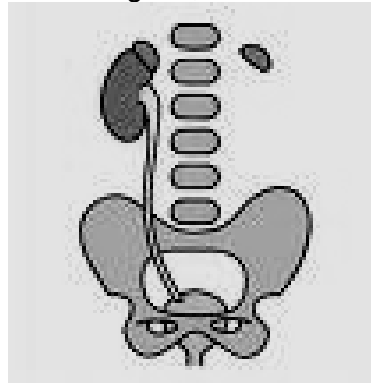


Fig. 12.7. Agénésie rénale et urinaire gauche

- **hypoplasie**, développement réduit d'un organe;
- **dysplasie**, anomalie d'histogenèse (anomalies cellulaires microscopiques);
- **ectopie** (Fig. 12.7), position anormale d'un organe dans les premiers instants de l'organogenèse (par exemple, cryptorchidie) etc.

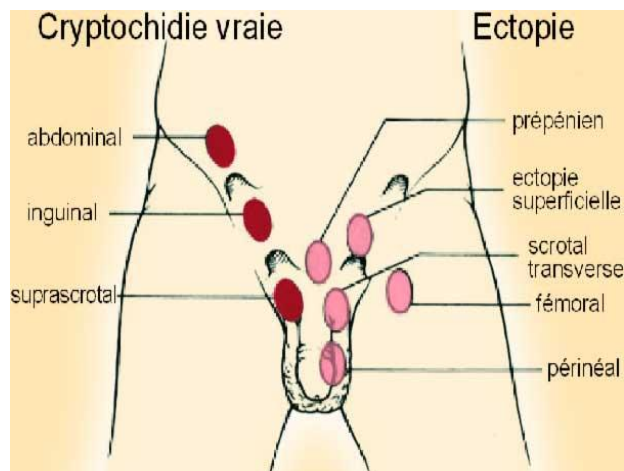


Fig. 12.8. Cryptorchidie

- 3.2. Après l'intervention des facteurs de causalité de l'agression, les anomalies congénitales peuvent être systématisées par **ordre chronologique**:
- **la pathologie des gamètes** (Fig. 12.8 a) – des défauts causés par des modifications du génome des cellules sexuelles impliquées dans la fécondation, action consécutive à un facteur nuisible de l'environnement, ou à la présence des changements génomiques constitutionnelles héritées ou *de novo* (aberrations chromosomiques, mutations géniques installées au cours de la gamétogenèse).
 - **la pathologie du blastocyste** (Fig. 12.8 b) – des défauts causés par des agents nocifs qui agissent sur la période de blastogenèse (les 10-15 premiers jours après la fécondation);
 - **la pathologie de l'embryon** (Fig. 12.8 c) – les défauts causés par l'action d'un agent tératogène dans les trois premiers mois du développement ontogénétique.
 - **la pathologie fœtale** - les défauts congénitales produits durant le développement fœtal (du quatrième mois jusqu'à la fin de la grossesse).



Fig. 12.9. (a) Les gamètes, (b) le blastocyste, (c) l'embryon

- 3.3. Les malformations congénitales peuvent être classées comme:
- compatibles avec la vie
 - incompatibles avec la vie.
- 3.4. En ce qui concerne **le moment de la manifestation**, ils sont divisés en:
- malformations congénitales avec **manifestation postnatale immédiate** (fente labiale, fente labio-palatine - spina-bifida etc.)
 - malformations congénitales avec **manifestation dans les premiers jours de vie ou plus tard**: sténose du pylore, malformations cardiaques 12.11), ectopies

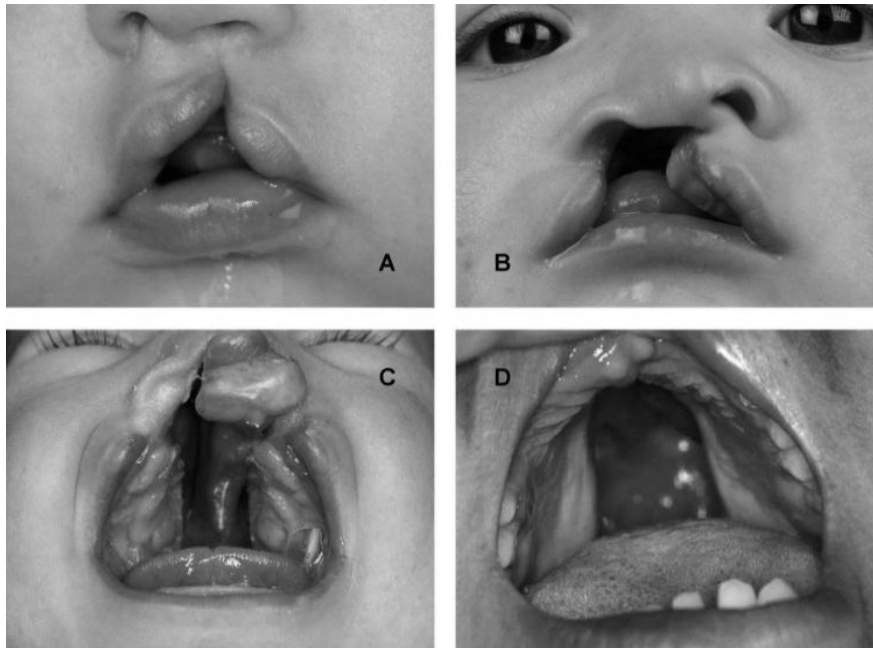


Fig. 12.10. Fente labiale et / ou palatine: aspects cliniques différents

En ce qui concerne l'étiologie: dans environ 65% des anomalies congénitales, les causes sont encore incertaines ou inconnues.

Une autre part importante est représentée par des anomalies congénitales d'origine polygénique, multifactorielle par l'action cumulée d'une prédisposition héréditaire (plusieurs gènes de risque, hérités), avec des facteurs environnementaux (par exemple la fente labio-palatine (Fig 12.9), l'anencéphalie, le spina-bifida (Fig. 12.12), la sténose du pylore etc.), où l'incidence familiale est notable (il y a un accent sur la famille).



Fig. 12.11. Fente labiale isolée «bec-de-lièvre»

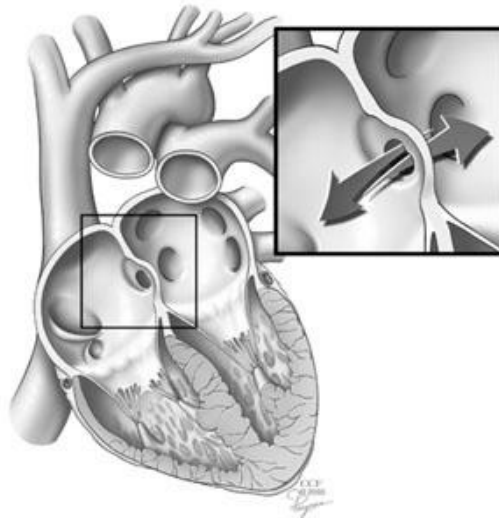


Fig. 12.12. Malformations cardiaques congénitales

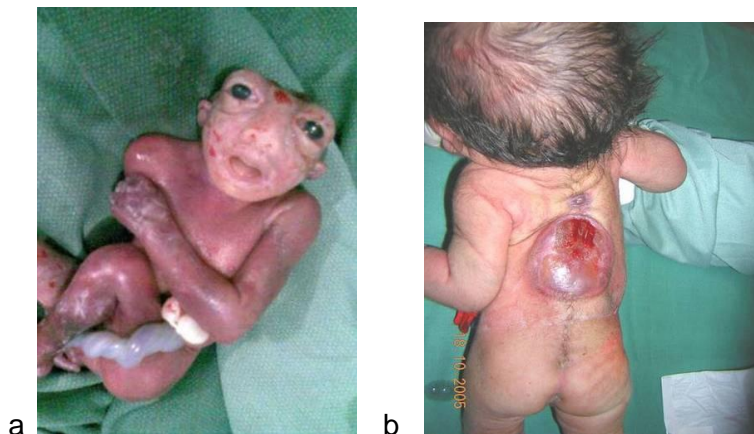


Fig. 12.13. Anomalies congénitales multifactorielle:
(a) l'anencéphalie, (b) le spina-bifidale spina-bifida

Un groupe spécial est constitué par les anomalies congénitales d'origine épigénétique, à cause des émissions environnementales agissant dans l'utérus sur le produit de la conception; il s'agit, en d'autres termes, de l'action des agents tératogènes.

4. Les agents tératogènes

Selon leur nature, les agents tératogènes sont divisés en: agents physiques, chimiques et biologiques.

4.1. Les agents tératogènes physiques

Des études d'irradiations expérimentales chez les animaux et d'autre étude de la fréquence des défauts congénitales dans les zones avec des explosions nucléaires, ont révélé une **forte action tératogène** des irradiations ionisantes. Les recherches sur les **enfants malformés** nés lors des explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki ont montré l'apparition de plusieurs malformations congénitales, par rapport à la période précédente.



Fig. 12.14. Explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki

L'exposition aux radiations peut être aiguë à des doses élevées, comme dans le cas d'un accident nucléaire, ou peut être chronique, répété, mais à petites doses, comme dans le cas de l'irradiation au travail ou des radiographies effectuées pour un diagnostic médical.

Dans le premier cas peut se produire

- une fausse couche,
- un retard mental,
- un déficit de développement dans la stature et le poids, ou
- leucémie foetale.

En ce qui concerne l'irradiation chronique comme diagnostic médical, le risque de malformations est relativement faible, même s'il y a plusieurs radiographies. Vu que les doses minimales tératogènes et / ou mutagènes ne sont pas connues, la nocivité est universellement acceptée, même des plus petites doses d'irradiation, ce qui impose une prudence élevée dans les indications radiologiques, surtout pendant la grossesse. Il est donc recommandé que les femmes enceintes ne soient pas soumises aux investigations radiologiques, en particulier dans les trois premiers mois de la grossesse.



Fig. 12.15. Limites réglementaires des «zone contrôlée»

Les effets des irradiations sur l'embryon et le fœtus présentent

- un retard de croissance intra-utérin,
- une constitution de malformations congénitales diverses,
- l'arrêt de la grossesse en évolution et
- une fausse couche, en fonction de la dose d'irradiation.



Fig. 12.16. Le fausse couche

4.2. Les agents tératogènes chimiques

Les produits chimiques sont le plus grand nombre de facteurs tératogènes. Ils comprennent des substances inorganiques, des substances organiques médicales ou non pharmacologiques, des carences ou des excès vitaminiques, des hormones, des produits intermédiaires métaboliques dans les maladies métaboliques maternels, la nicotine, l'alcool, les drogues etc.

Le rôle des substances chimiques dans la pathologie des malformations a été un peu ignoré, jusqu'à ce que la tragédie causé par la thalidomide ait réactualisé le risque tératogène des médicaments. À ce stade, les études tératologiques des médicaments, des produits chimiques en général, ont pris une ampleur considérable.

Entre 1959-1962, suite à l'administration de la **thalidomide** aux femmes enceintes - pour ses effets tranquillisants – il y avait des dizaines de milliers de malformations chez les nouveau-nés, en particulier aux membres, ce qui explique pourquoi la malformation a été appelée «**syndrome dysmélie**» ou **embryopathie thalidomide** (en Allemagne étaient plus de 7000 cas); même une seule dose de thalidomide a entraîné, chez les fœtus, la dysmélie (phocomélie) - réduction des membres à leurs extrémités (Fig. 12.15).



Fig. 12.17. Enfant souffrant d'embryopathie thalidomide

4.2.1. Les cytostatiques. Par leur action d'inhibition des cellules pendant la division (en particulier les cellules jeunes en pleine prolifération), les cytostatiques perturbent gravement le développement embryonnaire. Les agents cytostatiques comme l'aminoptérine, le méthylaminoptérine, le busulfan, le chlorambucil, le cyclophosphamide, les agents utilisés pour traiter le cancer, ont des effets tératogènes. D'habitude ils produisent des fausses couches, mais peuvent aussi causer des malformations, en fonction du moment de l'administration.

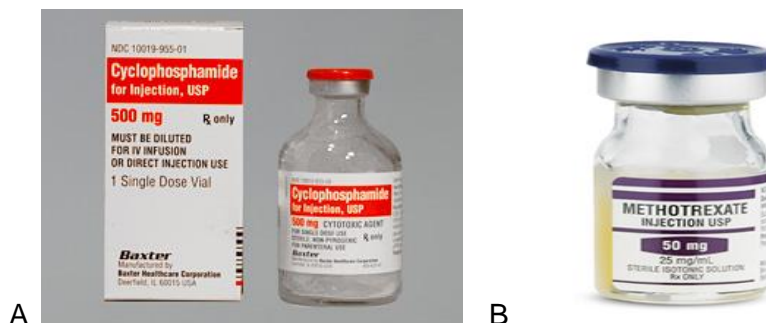


Fig. 12.18. (A) le cyclophosphamide, (B) Le méthotrexate

Il est bien connu l'effet tératogène de ***l'aminoptérine et du méthotrexate***, qui peuvent causer des malformations du tube neural, des hypoplasies du squelette, la fente palatine, un retard mental etc. Tous les médicaments anticancéreux, quel que soit le nom commercial, sont tératogènes, mêmes mutagènes à doses élevées.

4.2.2. Les anticoagulants. Les dérivés de la coumarine (anti-vitamines K) ont de nombreux effets néfastes sur l'embryon, ce qui entraîne: fausses couches, malformations du squelette, retard mental etc. On estime que ces malformations sont le résultat de saignements causés dans les tissus embryonnaires.



Fig. 12.19. Les anticoagulants

4.2.3. Les antibiotiques sont également tératogènes. On a révélé des déformations osseuses et des bourgeons dentaires chez les enfants nés de mères traitées avec de la tétracycline pendant la grossesse. La ***streptomycine***, à doses prolongées, cause des troubles du nerf acoustique et la surdité. En ce qui concerne les sulfamides, on estime d'avoir potentiel tératogène et peuvent causer des déformations osseuses; dans les conditions d'expérimentation, la tératogénie est certaine.



Fig. 12.20. Les antibiotiques

4.2.4. Les anticonvulsivants. Tous les médicaments anticonvulsivants sont tératogènes, ce qui provoque des malformations diverses: hypoplasie des extrémités, fente labio-palatine, malformations cardiaques, malformations du tube neural, etc.

4.2.5. Les hormones. L'action tératogène des hormones multiples est connue après des recherches expérimentales et des observations directes chez l'homme.

Le cortisol a été révélée comme facteur actif tératogène, en particulier chez les souris, où il produit de fente labio-palatine. La malformation dépend du moment de l'administration et de la souche utilisée dans l'expérience. Chez l'homme, cependant, le rôle tératogène des hormones corticosurrénales est incertain.

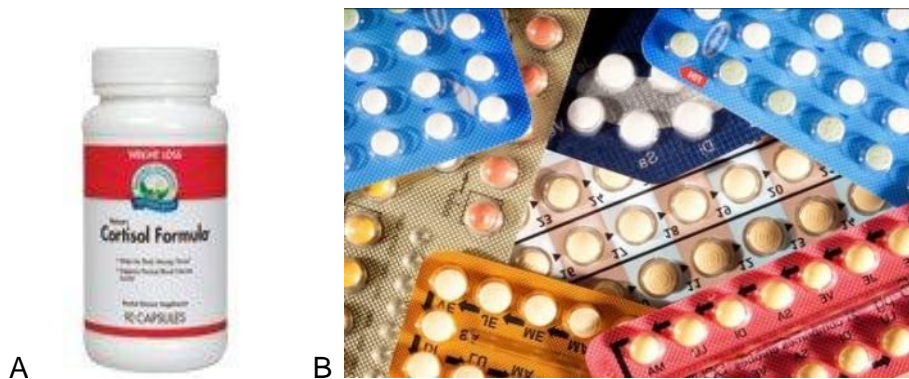


Fig. 12.21 (A) Le cortisol et (B) les estro-progestatifs

Le diéthylstilbestrol et les progestatifs de synthèse ont des effets tératogènes par l'induction des malformations génitales, en résultant des anomalies de sexualisation, surtout s'ils sont administrés les 12 premières semaines de grossesse.

Les médicaments antithyroïdiens bloquent la fonction de la thyroïde du fœtus et, par conséquent, les enfants montrent des signes d'hypothyroïdie et d'arriération mentale. L'iode radioactif a des conséquences similaires.

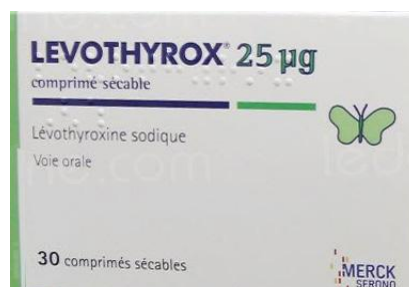


Fig. 12.22. Les médicaments antithyroïdiens

4.2.7. Les médicaments psychotropes. On estime que tous les médicaments psychotropes ont un potentiel degré de malformation, bien que la recherche systématique n'ait pas apporté des résultats. Cependant, un certain nombre d'observations faites aux mères qui prennent des médicaments psychotropes, ont montré une fréquence plus élevée de malformations cardiaques et du système nerveux central à leurs enfants.



Fig. 12.23 Les médicaments psychotropes.

LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES

Un Français sur quatre

a consommé au moins
un médicament
psychotrope
au cours des douze
derniers mois

$\frac{1}{4}$



$\frac{1}{3}$

Un Français
sur trois
en a déjà consommé
au cours de sa vie

11 % des assurés sociaux bénéficient de
plus de 4 remboursements par an



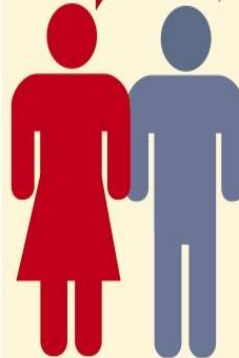
Plus de **150 millions**
de boîtes remboursées
chaque année

FRANCE-SOIR

CONSOMMATION DE TRANQUILLISANTS CHEZ LES PLUS DE 70 ANS

55 %
DES FEMMES

33 %
DES HOMMES



FRANCE-SOIR

LES PRODUITS LES PLUS CONSOMMÉS

17,4 %

de la population
consomme des



9,7 %

de la population
consomme des



FRANCE-SOIR

Fig. 12.24. La consommation de psychotropes

4.3. Maladies maternelles

Le diabète maternel augmente le risque de fausse couche et le risque d'anomalies foetales comme des malformations cardiaques, agénésie du sacrum, fente labio-palatine et malformations du tube neural.

Les erreurs innées du métabolisme maternel. Les mères phénylcétonuriques non traités et sans régime, donnent naissance aux enfants avec de graves malformations, par hyperphénylalaninémie maternelle. Dans presque tous les cas on remarque le retard mental, diverses anomalies congénitales, un retard de croissance intra-utérin, microcéphalie.

Le tabagisme. L'action de la nicotine induit l'affaiblissement de la vascularisation embryofœtale avec le risque d'une naissance prématurée et de mortalité périnatale. Il n'y a pas de preuves que le tabagisme, même quelques drogues comme la marijuana, soient tératogène. Toutefois, les effets néfastes du tabagisme ne doivent pas être négligés et la mère ne doit pas être exposée à un tel risque.



Fig. 12.25. Avertissement sur le risque de tabagisme chez la femme enceinte sur le produit de conception

Pourtant, d'autres **drogues** telles que l'héroïne, la phencyclidine, la méthadone (substitut de l'héroïne pour les patients dans les centres de réadaptation), la cocaïne, ont des effets tératogènes certains. Ils déterminent des anomalies du visage et des troubles du développement en particulier.

L'alcool a une forte action tératogène, bien connu comme le syndrome d'alcoolisation foétale caractérisé par un faciès dysmorphique avec des fentes palpébrales étroites, un retard mental (à des degrés divers), des malformations cardiaques, des malformations squelettiques, une microphthalmie, une fente palatine, d'hypotrophie etc.



Fig. 12.26. Comparaison entre les proportions du visage d'un enfant normal par rapport à celui d'un enfant souffrant du syndrome d'alcoolisme foetal

La dose d'alcool, qui présente le risque d'apparition de ces malformations, n'est pas connue, donc la consommation d'alcool pendant la grossesse doit être considéré comme dangereuse.

Les nouvelles règles concernant les effets causés par les médicaments administrés pendant la grossesse établissent trois catégories de médicaments:

- médicaments bien précis, aucun effet tératogène
- médicaments bien précis, mais avec des réserves
- médicaments dangereuses.

4.4. Médicaments avec et sans risque

Les médicaments considérés sans risque pour la mère et le fœtus prescrits par le médecin sont:

- Le paracétamol (L'acétaminophène, Panadol, Tylenol)
- Les antiacides (Maalox, Tagamet, Zantac, Pepcid)
- Les antibiotiques (pénicilline, l'érythromycine, les céphalo-sporines, Cindamicin, la nitrofurantoïne)
- Les sulfamides (seulement les premiers 6 mois)
- L'aspartame (NutraSweet)
- L'insuline.



Fig.12.27 Les médicaments considérés sans risque pour la mère et le fœtus

Les médicaments utilisés avec prudence (par la prescription du médecin, avec les doses et la durée prescrits lorsqu'il estime que les avantages pour la mère et l'enfant sont plus grandes que le risque potentiel) sont:

- Acyclovir (anti-herpétique)
- Albuterol/Salbutamol (antiasthmatique)
- Les tranquillisants peuvent causer des tremblements, manifestés dès la naissance et peuvent persister pendant des mois après la naissance
- Les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons
- Certaines herbes médicinales sont administrées avec prudence ou évitées.

Parfois, les médicaments ne peuvent pas être évités pendant la grossesse; par exemple les préparations pour la femme enceinte atteinte de diabète, d'hypertension, certains antibiotiques pour les infections urinaires et les maladies sexuellement transmissibles, l'acétaminophène (Panadol) pour les infections virales avec une forte fièvre.

L'aspirine occasionnellement pris pendant la grossesse ne nuira pas à l'enfant, en particulier dans les deux premiers trimestres. L'aspirine est risquée dans le dernier trimestre de la grossesse, lorsque de faibles doses peuvent influencer le développement du fœtus. L'aspirine est l'anti-prostaglandine qui intervient dans le mécanisme du travail et peut prolonger la grossesse et le travail, afin de causer des saignements excessifs avant et après l'expulsion.



Fig. 12.28. L'aspirine, l'ibuprofène

L'ibuprofène (Paduden, Artofen, Advil, Brufen etc.) ainsi que l'aspirine, doit être évité, surtout dans le dernier trimestre, puisqu'il peut avoir des effets nocifs sur le fœtus, la grossesse ou l'accouchement.

L'acétaminophène (paracétamol, Adol, Panadol, Tylenol etc.) pris à des doses modérées pendant la grossesse ne semble pas être tératogène. Il sera administré seulement à la direction du médecin et seulement quand c'est absolument essentiel.

Il faut observer que certaines plantes médicinales sont des médicaments, souvent très forts. Certaines ont été utilisées depuis des milliers d'années pour provoquer un avortement. Même sous la forme **du thé**, elles peuvent causer de la diarrhée, des vomissements ou des palpitations. Parce qu'elles ne peuvent être préparées en toute sécurité et sous contrôle, elles peuvent être dangereuses.



Fig. 12.29. Certaines plantes médicinales peuvent être dangereuses pendant la grossesse.

Médicaments dangereux: ceux déjà présentés comme ayant effet tératogène vérifié par expérience.

Autres médicaments dangereux sont les composés de la thio-urée, la triméthadione, la warfarine (un anticoagulant), l'acide valproïque.



Fig. 12.30. Les composés organomercurels

Des substances comme **le lithium, le plomb**, les composés organomercurels sont également dangereux, causant soit une fausse couche soit des malformations, un retard mental, des troubles de développement, des anomalies cardiaques et vasculaires, la surdité, la cécité, les défauts neurologiques.

4.5. Les agents tératogènes biologiques

4.5.1. Les virus

Au cours du développement intra-utérin, l'embryon peut être attaqué par des infections virales, bactériennes, parasitaires de la femme enceinte, conduisant à diverses malformations.

Parmi les effets les plus communs: la restriction de croissance intra-utérin, naissance prématurée, malformations congénitales, retard mental, la mort du fœtus.

Le virus de la rubéole est l'agent tératogène biologique le plus courant. Il génère des malformations connus sous le nom d'embryopathie rubéolique ou le syndrome Greeg, dépendant du moment quand la mère a contracté l'infection au cours des premiers mois de grossesse.



Fig. 12.31. Enfant avec le syndrome de l'embryopathie rubéolique (Greeg)

Il y a des données qui décrivent des malformations déterminées par **l'infection à cytomégalovirus**, qui affectent le système nerveux central avec un retard mental et de la surdité, **par le virus grippal, l'herpès, la varicelle, le virus des oreillons, le virus de l'hépatite épidémique.**

4.5.2. Les parasites

L'effet tératogène du parasite intracellulaire **Toxoplasma gondii** est bien connu. La gravité des effets sur le fœtus dépend de l'âge gestationnel au moment où l'exposition a eu lieu.

Le tableau clinique comprennent l'hydrocéphalie (12.27.) la microcéphalie, des calcifications cérébrales, des troubles neurologiques graves (convulsions, retard mental).

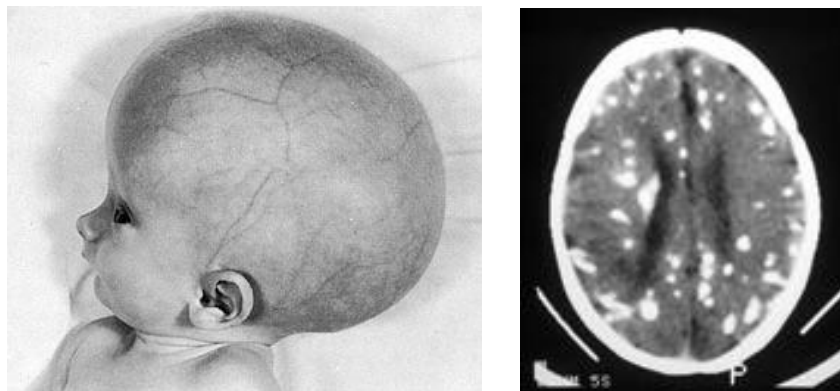


Fig. 12.32. Hydrocéphalie déterminée par Toxoplasma gondii

4.5.3. Les bactéries

L'infection maternelle **Lueta** peut provoquer des lésions oculaires, la surdité neurosensorielle, des anomalies squelettiques, faciès caractéristique, une mauvaise dentition, retard mental etc.

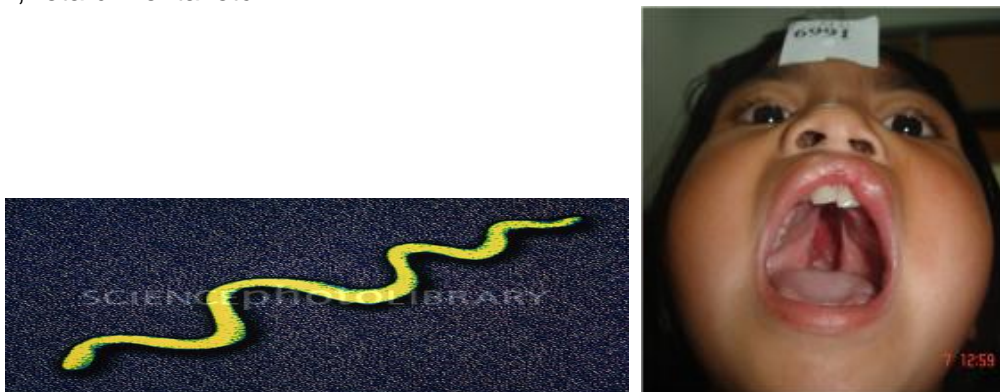


Fig. 12.33. L'infection maternelle Lueta

5. Le mécanisme d'action des facteurs tératogènes

Longtemps, on a considéré que les facteurs tératogènes n'ont pas de spécificité et que leur potentiel de causer des malformations dépend du stade de développement du produit de conception, de la dose qui fonctionne et de sa résistance spécifique, propre à chaque espèce (résistance même génétique de chaque organisme).

Récemment, plusieurs chercheurs ont la tendance à croire que tout agent tératogène agit par un mécanisme spécifique.

L'association de deux ou plusieurs facteurs tératogènes devraient produire, théoriquement, des malformations; en réalité, l'action de chaque agent est aggravée, ce qui entraîne des malformations complexes.

Selon le moment d'action (immédiatement après la conception, dans le processus d'organogenèse ou plus tard), la durée et l'intensité de l'action, les facteurs tératogènes peuvent causer une variété d'anomalies.

On parle ainsi de l'existence d'un «**horaire embryologique**» ou «**calendrier de malformation potentiel**», sachant que chaque organe a une sensibilité maximale, qui coïncide avec le moment de sa création. En général, la période d'organogenèse chez les humains se termine la 10ème ou 12ème semaine après la conception; l'action de malformation des facteurs tératogènes diminue après cette période, en fonction de l'âge du fœtus. Les lésions dégénératives et les troubles de la croissance peuvent être installés dans la période fœtale.

Dans l'action de segmentation de l'œuf, l'action des facteurs tératogènes peuvent avoir des effets très graves, mortels, conduisant à l'élimination précoce de l'embryon. Avant l'implantation, pratiquement, n'importe quel agent tératogène conduit à la mort et l'enlèvement du produit de conception.

Divers agents tératogènes peuvent causer des anomalies identiques s'ils agissent en même temps pendant le développement embryonnaire; mais aussi un certain agent tératogène peut causer des malformations diverses s'il agit à différents stades du développement embryonnaire.

La durée et le moment de la phase vulnérable et de la réaction maximale sont caractéristiques pour chaque début; SNC, par exemple, présente une grande sensibilité pendant toute la période de développement intra-utérin. Les effets d'un agent tératogène dépendent de la sensibilité de l'espèce et, dans une certaine mesure, de la constitution génétique de l'embryon, ce dernier donnant un seuil de réaction à des agents tératogènes. En connaissant l'étiopathogénie des défauts congénitaux, on a la permission d'effectuer une prophylaxie en prenant des mesures pour éviter les agents tératogènes pendant la grossesse.

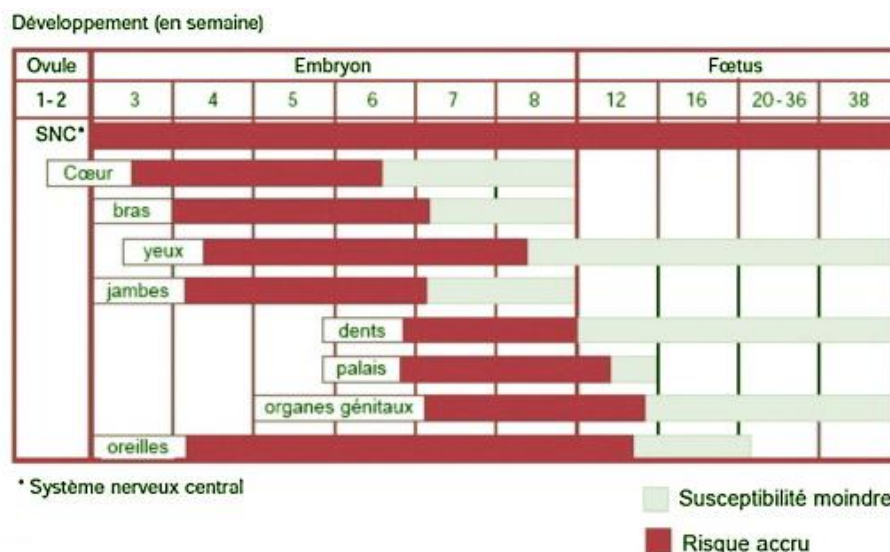


Fig. 12.34. Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets de l'exposition à l'alcool (Source: Alcool et effets sur la santé INSERM 2001)

Chapitre 13

LA PHARMACOGENETIQUE

Prof. Dr. Maria Puiu

Introduction

L'une des approches les plus importantes pour les soins de santé personnalisés est l'étude de la pharmacogénétique.

Cette nouvelle science cherche à déterminer comment les gènes des individus influencent leur réponse aux médicaments, ce qui permet de développer une nouvelle génération de médicaments, contribuant ainsi à accroître l'efficacité et leur sécurité, ce qui pourrait avoir des implications majeures dans les soins de santé.

La pharmacogénétique a été longuement débattue par les chercheurs et l'industrie pharmaceutique et de diagnostic l'ont étudié pour développer des technologies génétiques, afin d'encourager la découverte de nouveaux médicaments. Le potentiel de la pharmacogénétique est étroitement lié au développement rapide de la génétique.

La pharmacogénétique a encore un impact réduit dans la pratique clinique. Toutefois, il existe plusieurs produits sur le marché, en particulier dans le traitement des cancers, dans lesquels les tests pharmacogénétiques ont eu un rôle bénéfique.



Fig. 13.1 Les médicaments

La pharmacogénétique est peu probable de révolutionner les soins de santé dans l'avenir. Plutôt l'identification des groupes de maladies causées par des facteurs génétiques ou environnementaux et le progrès de la pharmacogénétique permettront l'introduction de tests génétiques pour prédire la réponse des personnes à certains médicaments. Les tests appropriés et l'analyse des coûts seront effectués pour chaque cas, séparément.

Il y a la possibilité que la pharmacogénétique devienne de plus en plus importante dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments, comme la connaissance génétique des facteurs génétiques permet d'identifier la population optimale pour un médicament particulier.



Fig. 13.2. Les chercheurs dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique continuera à préférer les candidats qui évitent les variations génétiques, mais lorsque cela n'est pas possible, il est prévu que la mise au point d'un médicament associé à un test de diagnostic devienne systématique dans les dix à vingt prochaines années.

La validation similaire sera nécessaire, à la fois des médicaments et tests diagnostiques à travers des groupes d'essais cliniques contrôlés pour permettre leur utilisation en clinique.

Pour les nouveaux médicaments, ces tests cliniques seront effectués par l'industrie pharmaceutique. Également on a besoin d'informations sur le screening pharmacogénétique des médicaments existants, les plus utilisés dans le service national de santé.



Fig. 13.3.

Certains médicaments, même s'ils sont prescrits correctement sont une cause importante de morbidité et de mortalité. Totalement, 410 produits ont été incriminés, qui sont le plus souvent psychotropes, diurétiques et anticoagulants. Aux États-Unis, plus de 100 000 décès par an sont attribués aux effets toxiques causés par la consommation de médicaments sur ordonnance en vigueur. Inversement, les médicaments couramment utilisés peuvent être inactif pour certains patients.

La réponse aux médicaments est souvent variable d'un individu à l'autre, ce qui rend difficile à utiliser.

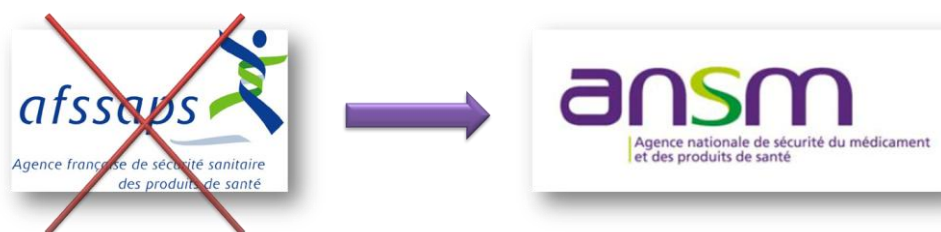


Fig. 13.4. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (**ANSM**) a officiellement remplacé depuis le 1er mai l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (**Afssaps**).

En France, l'incidence des hospitalisations dues à des accidents médicaux est estimée à 3,2% par an pour le coût global annuel d'environ 320 millions d'euros.

Les facteurs génétiques affectant

- la pharmacocinétique et
- la pharmacodynamie des médicaments expliquent en grande partie cette variabilité interindividuelle.



Fig. 13.5. Des millions d'euros annuels

La pharmacogénétique étudie

- tous les mécanismes d'origine génétique impliqués dans la réponse aux médicaments,
- les relations entre la variabilité du génome et la réponse au traitement.

L'objectif finale d'optimiser les traitements médicaux, à la fois en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation.

De nombreux polymorphismes génétiques affectant:

- les gènes codant pour les enzymes,
- les transporteurs et
- les récepteurs ont été décrits et leur impact sur la biodisponibilité et l'effet de nombreux médicaments ont été élucidés.

Une telle variabilité de réponse aux médicaments dépend:

- des facteurs environnementaux (alimentation, interactions médicamenteuses, tabagisme),
- l'état du patient (sévérité, pathologies associées, l'âge, le sexe),
- les erreurs thérapeutiques,
- mais aussi des facteurs génétiques.

Depuis son début, la pharmacogénétique

- ouvre de nouveaux horizons qui apporteront
- de nombreux avantages à tous ceux qui sont impliqués dans la santé du patient.



Fig. 13.6. La **recherche** scientifique (A) et les **effets secondaires indésirables** (B)

L'évaluation des effets thérapeutiques des médicaments a permis de constater des différences dans leur action sur différents patients souffrant de la même maladie, et des effets indésirables inattendus, parfois mortelles.

Un certain nombre d'observations cliniques ont conduit à la conclusion que les facteurs génétiques (*individualité biochimique* - Garrod, 1909) influence le métabolisme et donc l'efficacité du médicament et l'apparition d'effets secondaires.

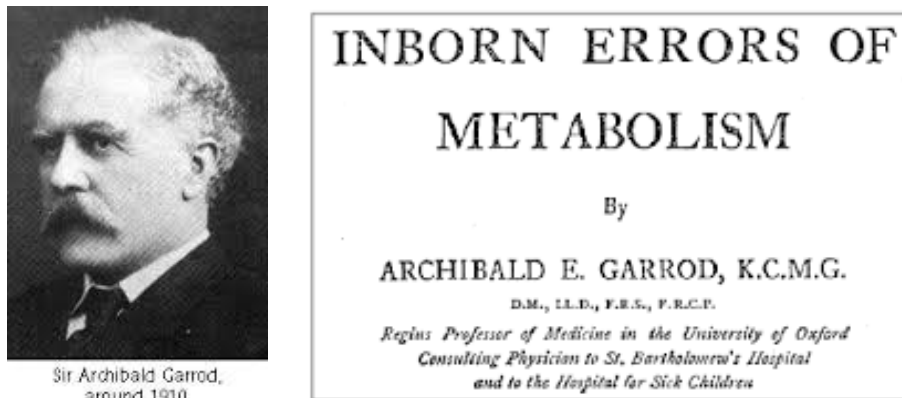


Fig. 13.6. Archibald Edward Garrod (1857-1936)

Peu à peu, de nouvelles découvertes, il est devenu de plus en plus clair que la voie la plus probable du métabolisme d'un médicament peut avoir des variations génétiques, 20-29% de la variabilité individuelle de réponse aux médicaments étant déterminé par l'hérédité.

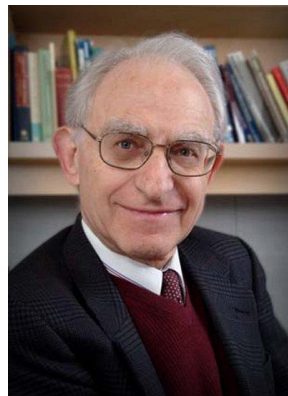


Fig. 13.7. Arno Motulsky

Sur cette base, Motulsky (1957) et Vogel (1959) introduisent le concept et le terme de pharmacogénétique - domaine d'étude des variations individuelles dans l'action des médicaments, variations génétiquement déterminées.

Les premières observations cliniques des «maladies pharmacogénétiques» datent depuis 50 ans, quand il a été décrit une perturbation de la réaction d'une phase I – l'hydrolyse de la succinylcholine par la butyrylcholinestérase (pseudo-cholinestérase). Les sujets atteints d'une forme atypique d'enzyme ne peuvent pas hydrolyser la **succinylcholine**, ce qui détermine une extension de la paralysie musculaire induite par le médicament et de l'apnée.



Fig. 13.8. La succinylcholine

Presque à la même période on a observé une variation génétique dans la phase II du métabolisme des médicaments par acétylation.

La concentration plasmatique des médicaments métabolisés par la N-acétyl-transférase (isoniazide, procaïnamide) présente des variations individuelles chez les sujets ayant acétylation lente ou rapide, entraînant des conséquences cliniques.

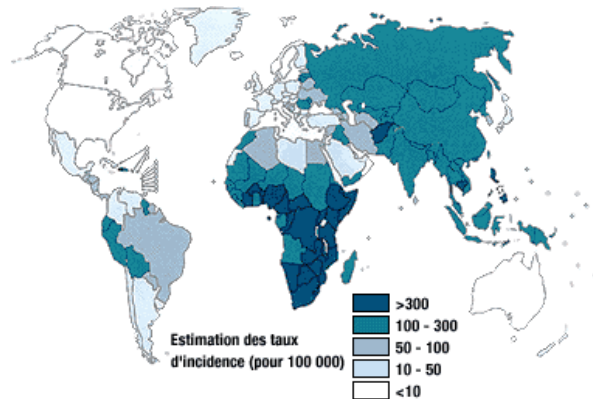


Fig. 13.9. La tuberculose dans le monde (OMS, 2001)

Les enzymes les plus importantes impliquées dans la phase I du métabolisme des médicaments sont les enzymes de la superfamille des cytochromes P450.

Parmi ceux-ci, CYP2D6 présente un polymorphisme génétique qui influence le métabolisme de nombreux médicaments et détermine les différences individuelles des effets pharmacocinétiques et thérapeutiques.

1. La pharmaco-génomique et la variabilité pharmacodynamique

Outre la variation génétique du métabolisme des médicaments, décrite ci-dessus, la zone

- de la pharmacogénétique a été étendue à d'autres étapes
- de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des médicaments.

Les protéines impliquées dans le transport du médicament dans le corps ont été particulièrement étudiés et aussi, plus récemment, l'interaction des médicaments avec des cibles thérapeutiques (récepteurs, enzymes etc.)

Il est certain que de nombreux médicaments sont transportés et métabolisés par l'intervention des protéines-enzymes multiples qui agissent sur différentes étapes et des façons multiples que les variations génétiques ont un déterminisme polygénique avec une distribution superposée, un aspect gaussien beaucoup plus difficile à évaluer

- la transmission familiale et
- le risque pour les descendants.

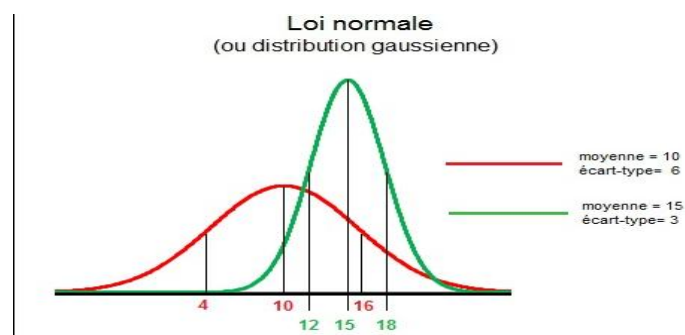


Fig. 13.19. Les protéines-enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments ont un déterminisme polygénique avec une distribution gaussienne.

Dans ces conditions, seules les études basées sur le polymorphisme de l'ADN (SNP, microsatellites, des insertions et de petites suppressions etc.) peuvent permettre l'obtention des informations pharmacogénétiques sur de nombreux gènes qui codent les protéines pertinentes dans la biotransformation et l'action des médicaments.

On passe de la pharmacogénétique à la pharmaco-génomique.

Les termes sont relativement synonymes, vu le sens, mais on distingue

- **la pharmacogénétique**, puisqu'elle utilise les méthodes génétiques classiques (basées sur la relation génotype-phénotype) et se préoccupe du métabolisme des médicaments, alors que
- **la pharmacogénomique** utilise l'étude des polymorphismes de l'ADN du génome humain pour analyser les variations du transport des médicaments et leurs cibles d'action (récepteurs, enzymes etc.)

On a identifié plus de 60.000 polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) dans les régions codantes des gènes, et certains d'entre eux ont été associés à des changements importants dans le métabolisme ou les effets des médicaments.

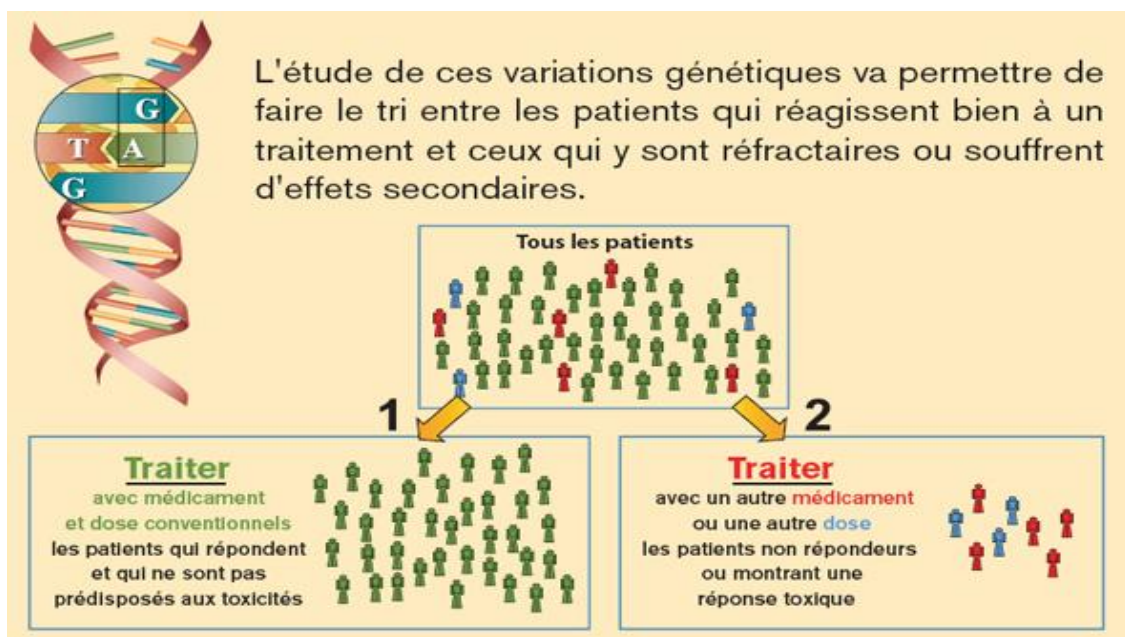


Fig. 13.20. L'étude des variations génétiques

2. La pharmacogénétique et le polymorphisme de diverses enzymes impliquées dans le métabolisme de médicaments

Ces dernières années, les recherches en génétique humaine ont permis une meilleure compréhension des processus impliqués dans le métabolisme des molécules thérapeutiques et des régimes alimentaires; la pharmacogénétique est la génétique qui traite l'étude des gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments.

Au niveau du développement de nouvelles molécules thérapeutiques, la pharmacogénétique permet de mieux comprendre les effets de nouveaux médicaments, réduisant ainsi les coûts des phases d'essais cliniques. Ainsi, un dosage plus ciblé et les coûts de développement réduits permettront des économies pour les gouvernements et pour les assureurs.

On parle plus fréquemment de la variabilité génétique dans le métabolisme des médicaments par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP). Un polymorphisme génétique signifie que pour un gène donné, dans la population il y a au moins deux versions, et ainsi même deux génotypes, chacune exprimée avec une fréquence d'au moins 1%.

Un polymorphisme génétique a été décrit pour les CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19. Par exemple, pour CYP2D6 il y a 3 phénotypes dans la population:

- les **métaboliseurs ultrarapides** («*ultrarapid metabolizers*», avec de multiples copies du gène normal),
- **métaboliseurs rapides** («*rapid metabolizers*» avec un gène normal) et
- les **métaboliseurs lents** («*poor metabolizers*» avec un gène inactif ou absent). Il existe d'importantes variations ethniques dans la prévalence des phénotypes.

La prévalence des métaboliseurs lents chez les personnes blanches est

- de 5-10% pour le CYP2D6,
- de 0,2 à 1% pour le CYP2C9 et
- de 2-4% pour le CYP2C19.

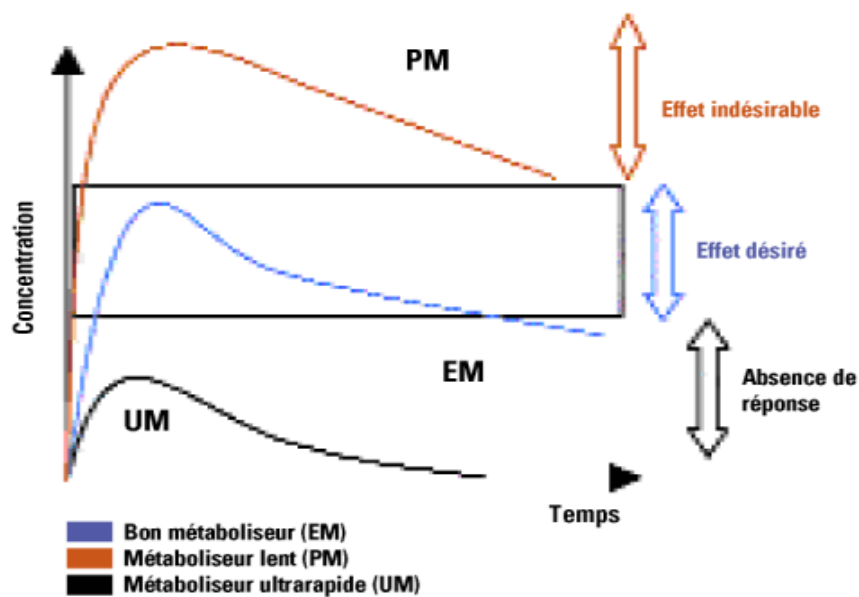


Fig. 13.21. Relation entre phénotype et effet clinique

Le polymorphisme génétique est décrit pour d'autres enzymes qui, comme le cytochrome P450, sont impliquées dans le métabolisme des médicaments, tels que la N-acétyltransférase et la thiopurine-S-méthyltransférase.

Quelques exemples de polymorphismes génétiques dans le métabolisme des médicaments:

2.1. Enzyme: CYP2D6

Enzyme: CYP2D6 Médicament 1: **Codéine**

- Effet pharmacogénétique: L'effet plus faible chez les métaboliseurs lents survient à cause de la prodrogue codéine qui est transformée lentement en morphine.

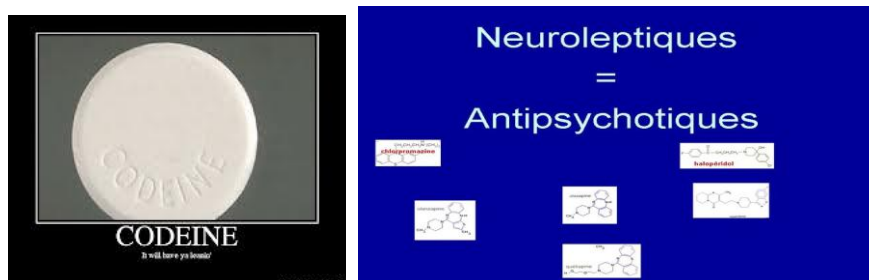


Fig. 13.22. Codéine et Les neuroleptiques

Enzyme: **CYP2D6** Médicament 2: **Les neuroleptiques**

- Effet pharmacogénétique: Effet augmenté chez les métaboliseurs lents (risque accru d'effets extrapyramidaux).

2.2. Enzyme **CYP2C**

- Médicament: **Warfarine, l'acénocoumarol**
- Effet prononcé chez les métaboliseurs lents (risque accru de saignement).



Fig. 13.23. Warfarine et l'acénocoumarol

Enzyme: **CYP2C**

- Médicament: **Sulfamides hypoglycémiant (glibenclamide METFORMIN)**
- Effet prononcé chez les métaboliseurs lents (risque accru d'hypoglycémie).



Fig. 13.24. Glibenclamide

2.3. Enzyme: **CYP2C19**

- Médicament: **L'oméprazole**
- Efficacité accrue de l'oméprazole dans l'éradication de H. pylori utilisé chez les métaboliseurs lents.



Fig. 13.25. L'oméprazole et H. pylori

2.4. Enzyme: **N-acétyltransférase**

- Médicament: **Mercaptopurine**
- Effet prononcé chez les métaboliseurs lents (risque accru d'effets indésirables hématologiques).



Fig. 13.26. Mercaptopurine

3. Le polymorphisme des protéines de transport

Les protéines les plus étudiées sont celles de la famille des transporteurs membranaires de liaison de l'ATP (également appelé transporteurs ABC) et en particulier de la glycoprotéine P, codée par le gène ABCB1 (également appelé MDR1– angl. *Multiple Drug Resistance*). La fonction principale est d'efflux cellulaire de substrats (et de médicaments) ou, plus clairement, l'excrétion des xénobiotiques et de métabolites dans l'urine, la bile, la lumière intestinale). Elle agit aussi dans la barrière hémato-encéphalique dans le plexus choroïde, en limitant l'accumulation des drogues dans le cerveau.

Dans la structure du gène ABCB1 on a identifié deux polymorphismes SNP, dans le codon 21 et 26, qui sont associées à des variations dans la disponibilité des médicaments, au plasma ou à leur effet (par exemple, dans le traitement de l'épilepsie ou la thérapie anti-tumorale).

A part de la P-glycoprotéine, ont été étudiés les polymorphismes d'autres transporteurs ABC et leur influence sur l'action des médicaments (par exemple, certains variants alléliques du gène ABCC4 donnent résistance au traitement avec des agents antirétroviraux dans le VIH.

4. Le polymorphisme génétique qui influence les cibles des médicaments

Les variations génétiques dans les objectifs de l'action des médicaments (récepteurs, par exemple) peuvent avoir un impact significatif sur leur efficacité; des études récentes sur de nombreux exemples, on mentionne le polymorphisme du gène ADRB2 pour l'adrénorécepteur-2, la cible des médicaments les plus couramment utilisés pour

- l'asthme et
- d'autres maladies.

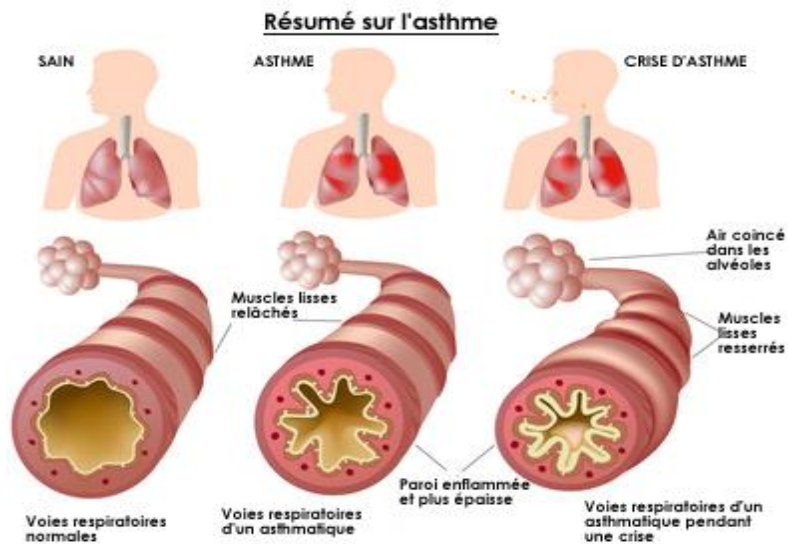


Fig. 13.27. Les variations génétiques dans l'asthme

De différentes variantes(SNP) du gène influencent la fonction du récepteur (le processus de transduction du signal) et la réponse pharmacologique à une série de médicaments comme:

- les antagonistes β 2-adrénergiques (utilisé pour vasodilatation ou bronchodilatation dans l'asthme)
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou
- inhibiteurs d'arachidonique-5-lipoxygénase (ALOX5).

Dans le **cancer du sein**, l'administration d'Herceptin, un anticorps monoclonal hybride de fixation spécifique sur le récepteurHER2, a permis d'améliorer l'efficacité chez les patients atteints d'hyper expression à ce récepteur. Actuellement, il y a un test spécifique-Hercep Test – de détection de l'activité du récepteur, qui permet de sélectionner les patients chez lesquels ce traitement est bénéfique.



Fig. 13.28. Le cancer du sein et Herceptin

Herceptin ne peut être utilisé que s'il a été démontré que le cancer produit une protéine spécifique, HER2«surexpression» de HER2, en grandes quantités à la surface des cellules tumorales.

Il y a aussi un polymorphisme génétique pour les gènes jouant un rôle dans la survenue de certaines maladies, et ainsi l'effet d'un médicament peut être influencé. Le polymorphisme génétique au niveau du facteur V est un exemple. Les femmes avec la variante «facteur V Leiden» du gène codant pour le facteur V ont un risque accru de thrombo-embolie veineuse. Si ces femmes prennent des contraceptifs oraux, le risque thromboembolique est plus élevé que chez les autres femmes.

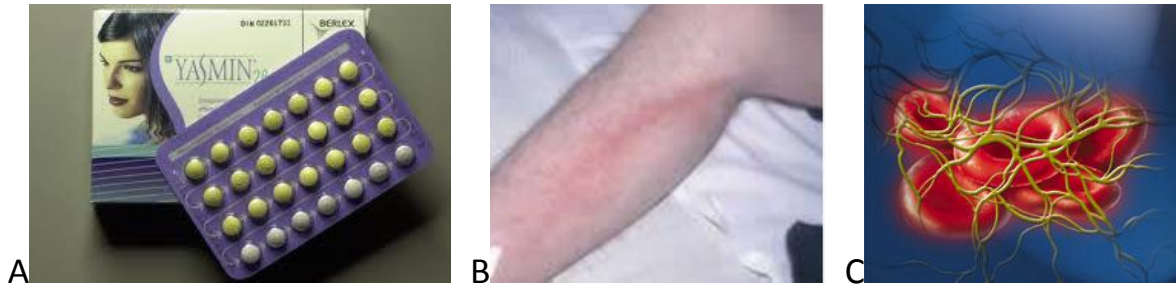


Fig. 13.29. Les contraceptifs oraux (A) et le risque de thrombo-embolie veineuse (B, C)

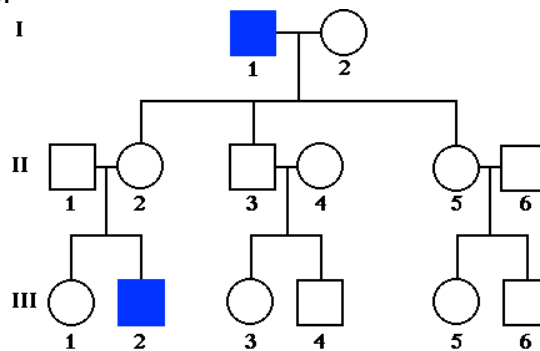
5. Troubles pharmacogénétiques

Les troubles pharmacogénétiques comprennent:

1. les déficiences enzymatiques ayant des effets indésirables aux médicaments
2. les maladies génétiques associées à l'exacerbation des symptômes après l'administration de médicaments.

Déficiences enzymatiques ayant des effets indésirables

- 5.1. **La carence en glucose-phosphate déshydrogénase (G-6PD)** est le déficit enzymatique le plus commun de l'humanité, on estime que 400 millions de personnes sont touchées par cette enzymopathie. Décrite en 1956, la maladie a un avantage: elle offre aux gens ayant cette carence, une résistance au paludisme.



Pedigree 7. X-linked recessive inheritance.

Fig. 13.30. La transmission récessive liée à l'X

Le gène codant pour le G-6PD est situé sur le chromosome Xq28. Des mutations de ce gène cause diverses formes de maladie, plus fréquente chez les hommes (transmission récessive liée à l'X). Sont connus plus de 400 variantes alléliques avec une pénétrance différente, l'expression phénotypique différente, de différentes populations ayant de différents types de mutations:

- en Egypte, il y a la variante allélique appelée «Méditerranéenne» et
- au Japon celle appelée «Japonaise».

Quatre types de déficiences dans G-6PD sont mieux définis, dont

- 2 sont graves, à l'anémie hémolytique chronique;
- une troisième forme est caractérisée par un déficit modérée et hémolyse intermittente, et
- la dernière forme où le déficit est exprimé en épisodes, transitoire, jusqu'à la fin du facteur déclencheur.

La carence enzymatique provoque des réactions hémolytiques (hémolyse érythrocytaire), soit à l'administration des médicaments, soit spontanément (lorsque le gène pathologique a une pénétrance plus élevée) ou après avoir ingéré un aliment appelé vicia fava.



Fig. 13.31. Vicia fava

En général, dans le défaut enzymatique, l'hémolyse des érythrocytes est provoquée spontanément après l'administration de médicaments comme:

- les sulfamides,
- les antipyrétiques,
- les antipaludéens,
- analgésiques,

dans les états infectieux, parfois lors de l'hyper bilirubinémie néonatale. Les symptômes disparaissent après l'arrêt du médicament.

5.2. La carence en cholinestérase

Elle est l'une des réponses les plus spectaculaires pharmaco-dynamiques. Le déficit enzymatique, monogénique autosomique dominant, entraîne une paralysie soudaine après l'administration de myorelaxants, tels que «l'arrêt respiratoire», nécessitant l'arrêt immédiat de l'administration du médicament.

L'existence de plusieurs formes alléliques pathologiques dans la population entraîne - basé sur l'expression des gènes - de différents types de réactions indésirables aux médicaments mentionnés ci-dessus.



Fig. 13.32. L'administration d'anesthésie

5.3. L'hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne a été identifiée en 1960, mais il a fallu beaucoup de temps pour que des facteurs cliniques et génétiques soient clairement associés à cette condition. Selon des études statistiques, le taux de mortalité causée par L'hyperthermie maligne était de 70-90% en 1994. Aujourd'hui, il existe des moyens pour identifier rapidement les réactions provoquées par HM et les possibilités de récupération totale dans de tels cas est proche de 100%.

L'hyperthermie maligne est définie comme un syndrome héréditaire, rare, affectant en particulier les muscles squelettiques, transmis autosomique dominant et est déclenché brusquement après l'administration d'anesthésie ou myorelaxants.

Le défaut de base n'est pas complètement élucidé, il semble être lié à l'équilibre du calcium dans le sarcoplasme des cellules musculaires.

Peu après la prise de médicaments, l'effet indésirable se déclenche avec une hyperthermie marquée:

- une rigidité musculaire,
- une tachypnée,
- hypoxie,
- acidose respiratoire et
- même arrêt cardiaque,

si l'administration du médicament n'est pas arrêtée.

L'incidence du syndrome présente des variations géographiques, avec une moyenne de 1:10.000-1:50.000 personnes qui reçoivent de l'anesthésie. On a rapporté une incidence légèrement plus élevée chez les hommes. La plupart des cas sont enregistrés au cours des interventions chirurgicales pour des malformations musculo-squelettiques, le strabisme, les hernies, la cryptorchidie, la chirurgie dentaire.

5.4. La carence en acétyl transférase

Il s'agit d'un déficit enzymatique autosomique récessif déterminé.

Un polymorphisme d'acétylation a été identifié chez des patients tuberculeux traités à l'isoniazide. Les acétylateurs lents et homozygotes pour un allèle NAT2 défectueux ont une concentration plasmatique accrue du médicament lors du traitement standard et développent une neuropathie périphérique et toxique. En outre, les acétylateurs lents exposés aux arylamines cancérogènes (par exemple, la benzidine) ont une incidence accrue de cancer de la vessie et de femmes ménopausées; les fumeuses courent un risque accru de cancer du sein.

Les acétylateurs rapides présentent des échecs fréquents dans le traitement à l'isoniazide une fois par semaine. Si vous êtes hypertendu, vous avez besoin d'une dose plus élevée d'hydrazine pour contrôler votre tension artérielle.

5.5. La carence en alpha-1-antitrypsine

L'enzyme alpha-1-antitrypsine est un inhibiteur des protéases, servant à protéger l'élastine des tissus de l'effet des protéases. La mutation du gène codant pour cette enzyme provoque une maladie autosomique récessive.

Les chercheurs ont estimé que plus de 100.000 adultes et enfants américains ont une carence sévère en alpha-1-antitrypsine et 2, 5 millions d'Américains sont porteurs du gène avec mutation. On estime qu'un pourcentage alarmant des cas ne sont pas diagnostiqués, permettant l'évolution de la maladie et l'apparition des complications graves.

En présence d'un environnement avec des polluants chimiques déterminent chez les individus porteurs de la déficience enzymatique des problèmes avec le foie et l'emphysème pulmonaire avec une insuffisance respiratoire par la lésion épithéliale alvéolaire. Le déficit enzymatique peut être corrigé par l'administration régulière, intraveineuse d'alpha-1-antitrypsine.



Fig. 13.33. Logo de l'Association des patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine en France

6. Les maladies génétiques accompagnées de réactions indésirables aux médicaments

Plusieurs observations cliniques confirment que certaines substances médicinales

- sans effets secondaires majeurs pour certains individus,
- peuvent déclencher des effets secondaires d'aggravation chez les patients atteints de maladies génétiques.

6.1. **Les diurétiques** administrés à des individus ayant une prédisposition génétique à la goutte, conduit à l'hyperuricémie marquée par la diminution de l'excrétion urinaire d'acide urique, ce qui aggrave la condition préexistante.



Fig. 13.34. Les diurétiques: Furosemide

6.2. Dans **des anomalies génétiques responsables de l'hémophilie**, l'aspirine (Fig. 13.35) peut aggraver la condition des saignements.



Fig. 13.35. L'aspirine et le médicament ou complément alimentaire avec Fe

6.3. Dans **l'hémochromatose**, les troubles du tableau clinique augmentent après la prise de médicaments contenant du fer,

- dans le régime alimentaire avec
- des aliments ou de l'eau riches en fer et
- après la consommation d'alcool;

celle-ci, amplifiant l'absorption du fer, provoque des dommages au foie et donc l'aggravation de la maladie.



Fig. 13.37. L'hémochromatose en France

ALERTE AU FER

**180 000 FRANÇAIS
ONT TROP DE FER DANS LE SANG**

L'HEMOCHROMATOSE

**Une maladie génétique responsable
de troubles graves et d'invalidité**

Si vous avez des problèmes de :

- Fatigue
- Rhumatismes
- Essoufflement
- Difficultés sexuelles
- Diabète
- Peau brune
- Insuffisance cardiaque
- Maladie du foie
- élévation des transaminases, glycémie

Parlez-en à votre médecin
*Dosez la saturation de la transferrine et la ferritinémie.
Si résultats anormaux, recherchez le gène HFE.*

**L'Association Hémochromatose France
est à votre disposition**

BP 87777 - 30912 NIMES cedex 2
Tél. : 04 66 64 52 22 - Fax : 04 66 62 93 87
Site internet : www.hemochromatose.fr - Email : contact@hemochromatose.fr

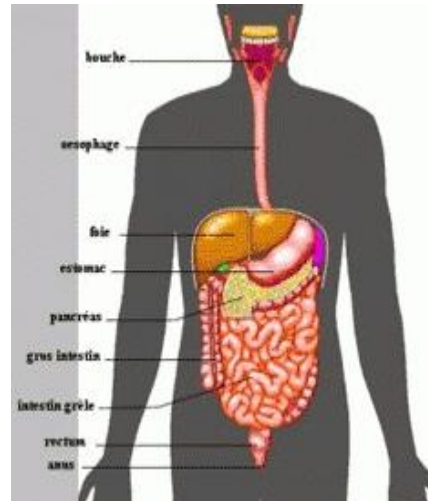


Fig. 13.38. L'hémochromatose; les signe clinique

6.4. **Les porphyries** (Fig. 13.39) sont un autre groupe de maladies dans lesquelles l'administration de médicaments tels que

- les barbituriques,
- les sulfamides,
- les œstrogènes,
- les tranquillisantes,
- les anesthésiques,
- les substances contraceptives

et la consommation d'alcool, exacerbent le tableau symptomatique (les porphyries asymptomatiques, les substances au-dessus peuvent déclencher l'apparition des maladies).



Fig. 13.39. Les porphyries (le Visage)

Chapitre 14

POSSIBILITES DE THERAPIE DANS LES MALADIES GENETIQUES

Prof. Dr. Maria Puiu

"Une liste complète des utilisations possibles de la thérapie génique ressemblait à une encyclopédie des maladies humaines"

Dr. Anthony J. Zuccarelli

La thérapie génique est une méthode thérapeutique qui utilise les gènes et l'information qu'ils portent pour

- traiter une maladie génétique ou pour
- modifier le comportement cellulaire.

La thérapie génique peut représenter une technique thérapeutique appliquée à des maladies multifactorielles telles que le cancer et le sida. Dans ces cas, la stratégie est l'introduction de gènes dans les cellules affectées, étant capables de détruire ces cellules.

1. Les applications de la thérapie génique aux maladies pas héréditaires

Les principales maladies qui pourraient utiliser la thérapie génique sont le cancer et le sida, mais il semble vouloir s'étendre à d'autres maladies courantes, avec le développement des techniques génétiques.

Dans l'état actuel des recherches, il n'est pas possible de guérir les cellules endommagées. La stratégie est, en fait, leur destruction, sans altérer les cellules saines, ce qui est impossible par la chimiothérapie conventionnelle.

Dans les maladies multifactorielles, les facteurs génétiques interfèrent avec l'environnement, chacun intervenant d'une façon supérieure ou inférieure.

En général, **les facteurs connus comme nuisibles peuvent être évités**. Par exemple, en évitant la nicotine de la fumée par les personnes déficientes en alpha-1-antitrypsine -> il diminue le risque de

- troubles respiratoires, de l'emphysème pulmonaire et
- les complications du foie).



Fig. 14.1. La nicotine de la fumée

Dans certaines anomalies congénitales multifactorielles telles que:

- les malformations cardiaques congénitales,
- les fissures labiales et palatines,
- la sténose du pylore, etc.,

le **traitement chirurgicale** résout le défaut; dans 50% des cas, une correction chirurgicale est accueillie par une seule intervention.

En d'autres maladies multifactorielles telles que

- l'hypertension,
- les maladies coronariennes,
- le diabète,
- la schizophrénie,
- la psychose majeure,

les possibilités thérapeutiques sont loin d'un traitement salutaire; maintenant, il y a seulement **les thérapies d'amélioration**.

Actuellement, on utilise 3 techniques principales:

1. Modification par des techniques génétiques des cellules du patient (par exemple, les lymphocytes), dans le but de détruire les cellules endommagées (cellules tumorales) par des substances toxiques synthétisées par les lymphocytes.

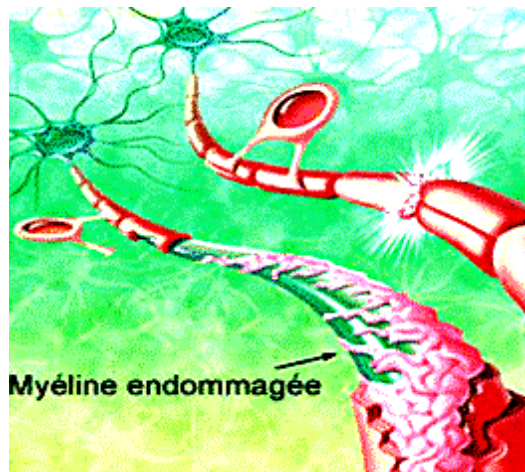


Fig. 14.2. Les cellules endommagées

2. Introduction spécifique dans les cellules affectées, d'un gène qui détermine la synthèse d'un produit toxique pour ces cellules, conduisant à leur destruction;
3. Introduction d'un gène capable de stimuler les défenses immunitaires du patient (dont la faiblesse a permis le développement de la tumeur).

Le gène introduit serait transmis à toutes les cellules-filles des premières cellules embryonnaires, toutes les cellules de l'individu: ainsi se produirait un changement dans le patrimoine génétique de l'humanité. Une telle approche thérapeutique est interdite.

La thérapie génique somatique est l'introduction de gènes exclusivement dans les cellules somatiques (non sexuelle) d'un individu. A cette technique, le travail et la recherche en thérapie génique sont actuellement limités.

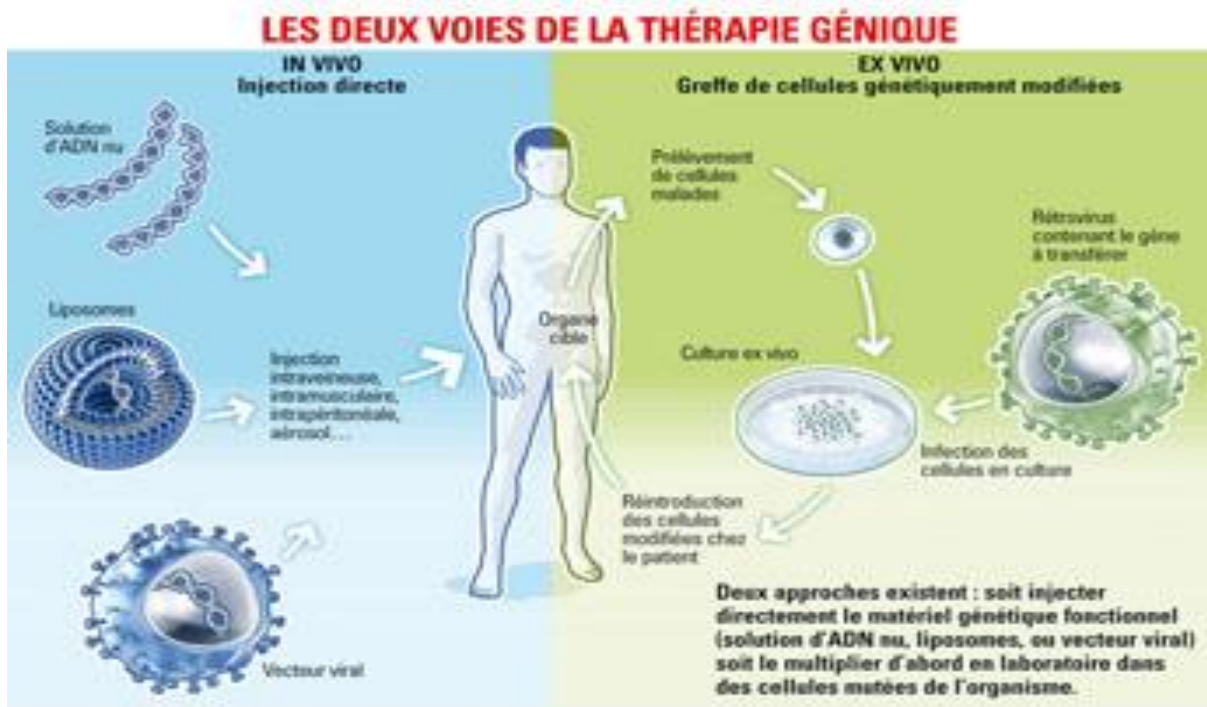


Fig. 14.3. Les 2 voies de la thérapie génique

Jusqu'à ce moment, on étudie 2 stratégies différentes:

1. **La technique in vitro** – représente un prélèvement sur l'individu, des cellules à traiter (par exemple, les lymphocytes, par une simple prise de sang) et à y introduire le bon gène soit par transfection (technique de laboratoire qui permet l'introduction de l'ADN dans une cellule à noyau), soit par un virus. Ces cellules, qui possèdent le gène normal, sont réintroduites à la circulation sanguine. La stratégie est applicable à des défauts génétiques qui se manifestent au niveau du sang ou des cellules dans le flux sanguin.

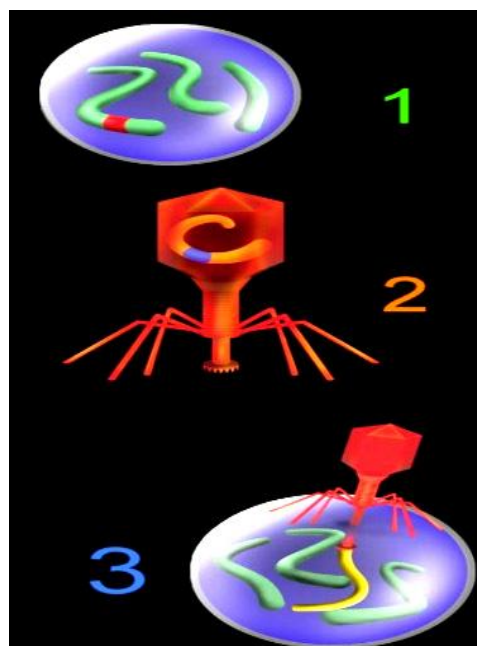


Fig. 14.4. Introduire le bon gène soit par transfection

2. **La technique in vivo** consiste, en général, à associer le bon gène à un vecteur (un virus, par exemple), qui sera capable de le transporter là où sa présence est nécessaire. Pour être efficace, il faut que celui-ci soit capable d'accéder spécifiquement à toutes les cellules qui doivent être corrigées et d'y pénétrer. Cette technique reste encore plus théorique que pratique.

Limites de la thérapie génique – Il est actuellement difficile de parler des résultats de la thérapie génique, puisque celle-ci n'est encore qu'en phase expérimentale. Même si l'on connaissait un pourcentage global d'efficacité, il serait seulement indicatif et n'aurait aucune valeur statistique, étant donné le nombre infime de malades qui ont bénéficiés de cette thérapie.

Certaines expériences ont été interrompues à cause d'effets indésirables, et on parle pour l'instant, des expériences en cours ou terminées, et davantage d'amélioration des symptômes que de guérison.

En outre, il y a 2 notables inconnus:

- l'efficacité à long terme et
- les effets indésirables possibles, de cette technique.

L'efficacité à long terme – Le principe général de la thérapie génique consiste à faire pénétrer de bons gènes dans une cellule qui utilisera l'information de ce gène et sera à l'origine de la synthèse de la protéine défectueuse. Si la cellule meurt, la correction qui a été obtenue va disparaître. Les cellules ne vivent pas trop longtemps et sont constamment remplacées par d'autres. Dans l'état actuel de la technique, l'effet thérapeutique obtenu ne peut être que passagère. Pour traiter le cancer ou le sida, une efficacité modeste ne poserait pas de problèmes parce qu'une fois que la tumeur ou les cellules infectées par le VIH sont détruites, la maladie est guérie. Mais s'il s'agit d'une maladie héréditaire, la correction doit persister toute la vie. Car il serait absolument nécessaire de trouver des cellules avec très longue durée de vie et que le traitement doit être renouvelé périodiquement.

Les effets indésirables

L'extrême complexité des gènes et de leur fonction est encore peu connue. Il est à craindre que la thérapie génique ne perturbe pas les relations subtiles entre les gènes. Ainsi, les animaux traités avec la thérapie génique à grandir (pour la recherche ou pour améliorer la production) ont *devenus stériles*, pour des raisons encore inconnues. Par conséquent, cette technique est encore réservée pour les maladies graves (souvent mortelles) ou incurables.

2. Les perspectives pour la thérapie génique

En dépit de ces restrictions limitées et inconnues, il semble que la thérapie génique pourrait constituer, dans quelques années ou quelques décennies, un progrès médical comparable à la découverte des antibiotiques ou des rayons X.

La thérapie génique est une nouvelle approche dans le traitement des maladies causées par des changements dans les gènes. Elle est actuellement testée sur des patients volontaires dans des cliniques spéciales. Au début de Septembre 1999, ont été approuvés 400 cliniques dans le monde et plus de 3200 patients ont reçu un tel traitement. Environ 70% des patients sont originaires des États-Unis.

Il y a quelques années, elle a lancé un projet visant à identifier tous les gènes humains (Human Genome Project, Avril 2003). Ceci est en grande partie achevé; les données montrent que chaque être humain possède environ 25.000 gènes. Les variations dans la structure des gènes d'une personne définissent l'individu, en influençant la hauteur ou la couleur des yeux, et certaines maladies.



Fig. 14.5. Human Genome Project

Les prémisses de la thérapie génique sont basées sur l'idée de correction des maladies génétiques dans les molécules d'ADN. Les optimistes considèrent que la thérapie génique a un potentiel énorme. Certains prédisent que cette thérapie peut devenir si commune comme l'utilisation des antibiotiques. Les maladies qui peuvent être traitées par thérapie génique peuvent inclure de nombreux types de pathologies, des maladies infectieuses au cancer. En outre, la thérapie génique a été critiquée comme une tentative de «jouer à Dieu».

Certains experts se sont inquiétés de la possibilité que cette thérapie peut s'étendre à des questions non liées à la santé, comme la calvitie, poids, renforcement musculaire, la couleur des cheveux, la couleur de peau et l'apparence physique en général.

La tâche principale de la thérapie génique consiste à développer des méthodes pour transporter du matériel génétique dans les cellules correctement, efficacement et en toute sécurité. Ce problème est vraiment un défi lorsque les gènes qui doivent être transportés, sont vastes et complexes. Si les gènes sont placés de façon optimale, ils peuvent persister tout au long de la vie des cellules et pourraient conduire à un traitement potentiel.

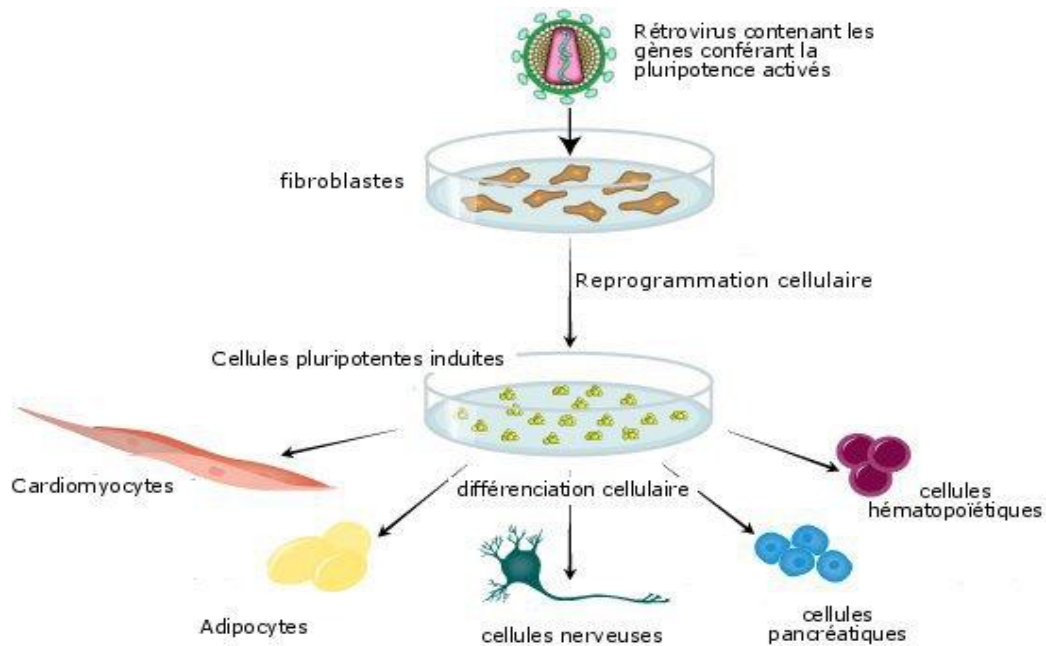


Fig. 14.6. La thérapie génique

La thérapie génique vise à trouver des stratégies viables pour introduire des gènes. Pour ce faire, on a développé des «véhicules» impliqués dans le transport ou la livraison de gènes à des cellules, appelées vecteurs, qui encapsulent les gènes thérapeutiques pour les livrer dans les cellules. Beaucoup de vecteurs couramment utilisés sont des versions modifiées des virus. Les virus génétiquement modifiés ne peuvent pas se multiplier, mais ont la capacité de fournir du matériel génétique.

Une autre stratégie est basée sur l'utilisation des vecteurs non viraux, où des complexes de l'ADN, de protéines ou de graisse forment de particules capables de transférer des gènes.

En Septembre 1990, à l'Institut national de la Santé Bethesda, Etats-Unis, une fille de 4 ans est devenue le premier patient qui a bénéficié de la thérapie génique. Elle souffrait d'une immunodéficiência sévère. Cette maladie monogénique est causée par un défaut dans un gène unique. La principale manifestation de cette maladie est une diminution de la fonction du système immunitaire. Les enfants affectés sont incapables de se protéger contre l'infection et sont contraints de vivre dans un environnement stérile, isolés du monde. Malgré tout, la vie est généralement courte. Après 2 ans de traitement, la jeune fille a pu aller à l'école, à nager, à danser avec la famille et les amis.

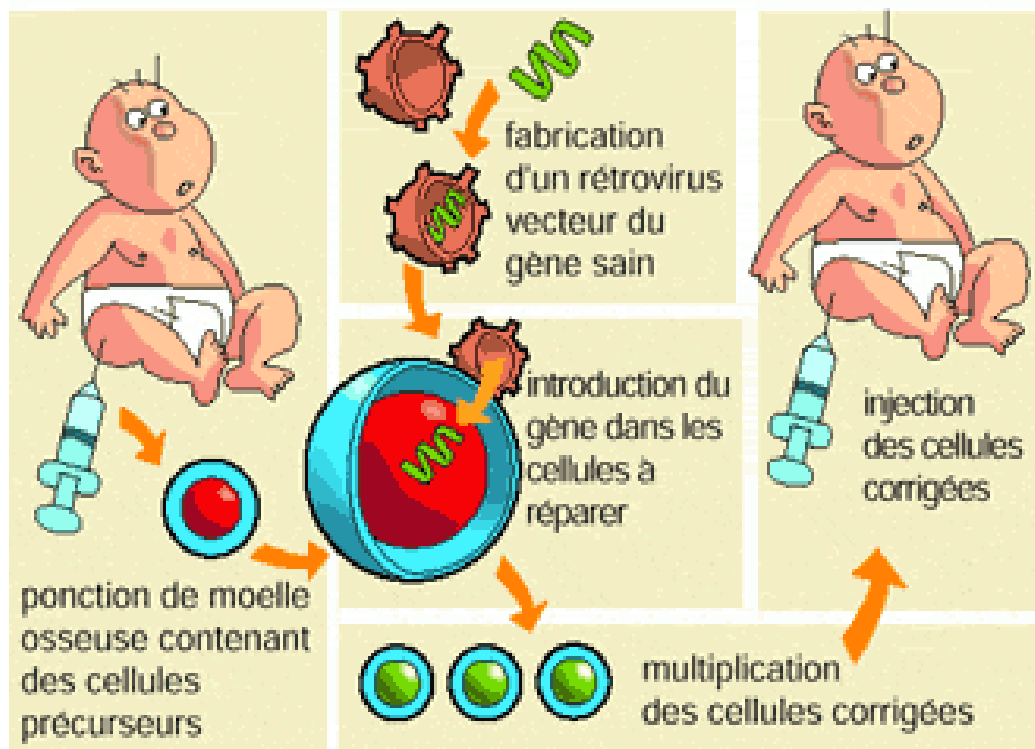


Fig. 14.7. Le premier patient qui a bénéficié de la thérapie génique

Il est très encourageant de penser que la thérapie génique est utilisée pour développer des traitements pour différentes maladies qui, jusqu'à présent, n'avaient pas de traitement satisfaisant.

Il est à espérer qu'à l'avenir, la thérapie génique sera à un tel stade que, pour traiter des maladies comme le sida, le cancer, Parkinson, etc. suffira de prendre la pilule.



Fig. 14.8. La thérapie génique sera traitée des maladies

3. Les mesures thérapeutiques vérifiées dans les maladies monogéniques

Dans les maladies monogéniques, le rétablissement est possible dans environ 15% du total. En ce qui concerne l'adaptation sociale, le pourcentage est encore plus bas, jusqu'à 6%. De bons résultats sont enregistrés, mais dans des conditions où le défaut biochimique est inconnu.

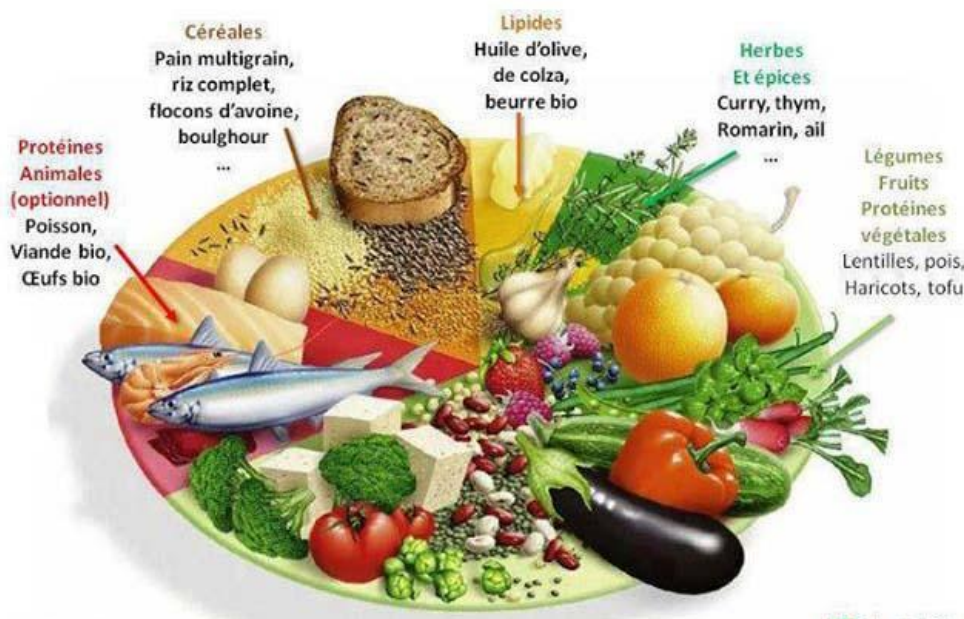


Fig. 14.9. Le régime alimentaire anti-cancer

Pour la plupart des maladies monogéniques, la conduite thérapeutique doit être à long terme et même permanente.

1. Une mesure efficace dans les maladies métaboliques est le **régime alimentaire restrictif**.

Dans la *phénylcétonurie* (forme classique), le régime mis en place immédiatement après la naissance empêche l'installation des troubles neurologiques. Le régime doit être respecté toute la vie.

2. Une autre forme de traitement est la **gestion du produit déficitaire**.

Dans l'*hypothyroïdie congénitale* (environ 15% sont des formes génétiques) est nécessaire l'administration des préparations thyroïdiennes depuis la période néonatale.

L'hypercholestérolémie familiale traitée par l'administration de médicaments stimule la production de récepteurs des lipoprotéines, qui assurent la captation ou fixation du cholestérol. En parallèle, l'administration des médicaments inhibent la synthèse du cholestérol hépatique (endogène).



Fig. 14.10. Des médicaments inhibent la synthèse du cholestérol hépatique

Dans **l'homocystinurie**, l'administration de la vitamine B6 permet de réduire le niveau d'homocystéine plasmatique.



Fig. 14.11. La vitamine B6 ou pyridoxine

En cas **d'hémophilie**, l'administration régulière des perfusions de fractions riche en facteurs de coagulation VIII ou IX (selon le type d'hémophilie) réduit l'état de saignement.

Dans le déficit en **alpha-1-antitrypsine**, l'administration régulière de l'enzyme, empêche l'effet destructeur de l'élastase sur l'épithélium alvéolaire du poumon.



Fig. 14.12. Alpha-1 Antitrypsin= Alpha-1-antiprotéinase

Dans **l'hémoglobinopathie S (anémie Sickla)** est administré l'hydroxyurée qui stimule l'expression du gène pour spécifier la globine gamma, pour la production de HbF comme remplacement pour l'absence de bêta-globine, ce qui améliore de manière significative le processus hémolytique.



Fig. 14.13. L'hydroxyurée

4. La thérapie par la modification du génome somatique

La transplantation

Les cellules transplantées maintiennent le génome du donneur de sorte que la transplantation peut être considérée comme une forme de thérapie de transfert de gène.

Pour les maladies génétiques, la méthode de transplantation vise:

Le transfert de gènes fonctionnels pour la synthèse de protéines qui sont déficientes ou manquantes (par exemple la transplantation des cellules du foie dans l'hypercholestérolémie, forme homozygote);

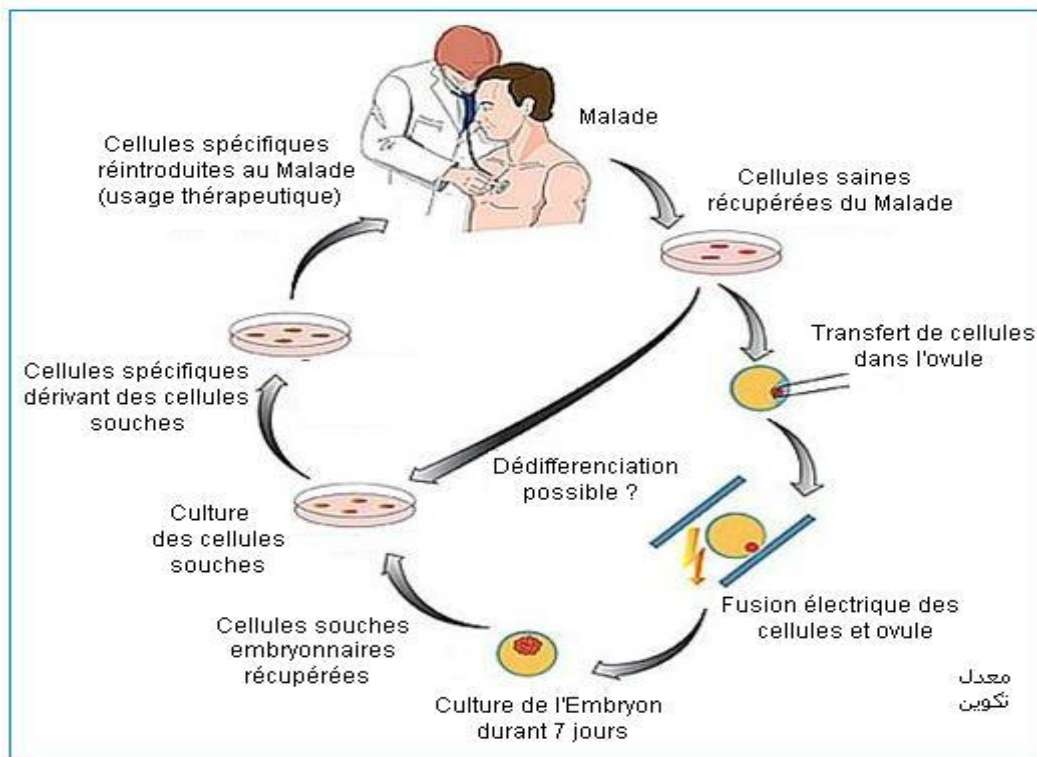


Fig. 14.14. La thérapie par la modification du génome somatique

Le remplacement d'un organe entier dysfonctionnel (par exemple, la transplantation du foie dans la cirrhose du déficit en alpha-1-antitrypsine. La première transplantation du foie a été réalisée en 1988. Environ 2/3 des cas (des bénéficiaires) présentent un bon effet et dure entre 4-5 ans.



Fig. 14.15. La transplantation du foie

La greffe de moelle hématopoïétique a des effets bénéfiques et est effectuée dans

- les immunodéficiences et
- les maladies de stockage des lipides complexes,
- thalassémie etc.

5. La thérapie par transfert des gènes

Le premier transfert de gènes à l'être humain a été réalisé en 1990 chez un patient ayant une déficience enzymatique ADA.

Le transfert de gènes nécessite une certaine stratégie, avec les conditions suivantes:

- le lieu doit être identifié;
- le gène doit être connu biochimiquement;
- il est possible de cloner l'ADN;
- on prend toutes les précautions que l'introduction du gène dans le génome du patient ne présente pas de risque pour une nouvelle mutation;
- l'expression du gène transféré peut être maintenu;
- il faut trouver un vecteur approprié, et bien sûr, non pathogène;
- il faut développer et améliorer la technologie pour le transfert des gènes codants.

Les gènes peuvent être transférés soit dans les cellules germinales soit dans les cellules somatiques. Le transfert dans les cellules germinales consiste à insérer un bon gène dans ces cellules de sorte que les défauts géniques seront corrigés et soumis à mendélienne d'une génération à l'autre.

La thérapie de transfert génique dans les cellules somatiques se réfère à l'insertion de bons gènes seulement dans ces cellules, sans la possibilité de transmission aux générations prochaines, de sorte que le génome du patient est modifié.

Bien que la méthodologie de traitement – correction – des maladies génétiques nécessite encore des améliorations, les résultats réels sont encourageants, offrant l'espoir que dans les années à venir, nous pouvons aider à corriger les maladies héréditaires.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

Cristina Gug, Genetică Medicală - Note de curs, Editura Eurobit, Timisoara, 2011, ISBN 978-973-729-131-8

Cristina Gug, Genetică – Curs pentru studenții de la Asistență Medicală Generală, 2014, ISBN 978-973-592-285-6

Maria Puiu, Cristina Gug, Carmen Haivas, Génétique médicale pour les étudiants en médecine, Editura Eurostampa, 2013, ISBN 978-606-569-2,

Maria Puiu, Dorina Stoicănescu, Cristina Gug, Simona Farcaș, Cristina Popa, Nicoleta Andreescu, Adela Chiriță Emandi, Corina Pienar, Noemi Meszaros, Genetică medicală Caiet de lucrări practice, Editura Eurostampa, 2013, ISBN 978-606-569-563-4.

Mircea Covic, Dragoș Ștefănescu, Ionel Sandovici, Genetică Medicală, Ediția a II-a revăzută și actualizată, Polirom, Iași, 2011, ISBN 978-973-46-1960-3

Puiu, Maria, Notes de génétique médicale: à l'usage des étudiants en médecine de langue française, Timisoara, EUROBIT, 1998,

<http://www.orpha.net/>

<http://www.genome.ucsc.edu>

<http://www.ensembl.org>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>

<http://www.hgmd.org>

<http://fr.wikipedia.org/wiki/>