

## Genetique – seminaire 3- annales

### Quels sont les prérequis à la réalisation de l'analyse génétique ?

- informer les parents sur les conséquences de la découverte d'une mutation pour la famille
- recueillir le consentement signé pour chaque individu prélevé
- connaître le ou les gène(s) impliqués dans la pathologie
- **PAS besoin** d'organiser une consultation avec un psychologue

### Huntington :

- **pénétrance** variable **selon l'âge** du porteur de la mutation
- instabilité de la mutation lors de sa transmission
- **Un phénomène d'anticipation** = aggravation des symptômes **au cours des génération**
- chaque enfant a 50% de risque d'hériter de la maladie
- une personne porteuse de la mutation développera forcément un jour des signes de la maladie (**pénétrance complète liée à l'âge**)
- si la patiente désire une grossesse on peut lui proposer : Un don d'ovocyte, Un diagnostic prénatal, Un diagnostic préimplantatoire
- elle peut développer la maladie plus tard que son père

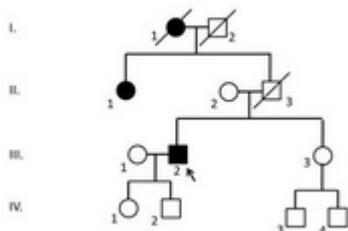
### syndrome HNPCC

- présence d'une mutation germinale monoallélique
- instabilité dans la tumeur des marqueurs microsatellites
- les mutations peuvent être des substitutions ou des insertions-délétion

### confirmation d'une polypose

proposition d'un diagnostic génétique prédictif chez les enfants

levée de la surveillance chez les apparentés non porteurs



≡ **III.3** a un risque théorique de **50%** d'avoir hérité de la maladie

**V.3 et IV.4** ont un risque théorique de **25%** de risque d'avoir hérité de la maladie

**Mutation faux sens / transition** = la mutation c.494G>A, p.Tyr165Cys

**AD** : La transmission est verticale, Il peut exister une hétérogénéité génétique

**BRCA2** : le diagnostic peut être présymptomatique

### NGS :

- il permet de séquencer **tous les exons d'un individu**
- il permet **d'identifier les mutations d'épissage**
- il nécessite une étape de **fragmentation de l'ADN génomique**

- les séquences de chaque patient sont identifiées par une **séquence « code-barres »**  
la **profondeur de lecture** est un des critères de qualité d'une analyse NGS

### **Polypose :**

- rechercher **une instabilité des μsatellites** dans la tumeur
- { La tumeur est instable sur 4 microsatellites sur 5 et le résultat de l'Immunophénotype *MMR* montre une extinction de *MLH1* et *PMS2*.} => on peut rechercher : une recherche de méthylation du promoteur de *MLH1* & la recherche de mutation constitutionnelle sur *MLH1* et *PMS2*
- *DIAGNOSTIC* : Recherche d'une instabilité des microsatellites, Recherche d'une perte d'expression des protéines MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 en immuno-histochimie, Recherche d'une accumulation de transversions dans le sang, Un prélèvement sanguin pour recherche de mutations constitutionnelles
- *Rechercher la consanguinité*
- *Si ça ressemble a une pathologie AR = rechercher séquençage du gene MUTYH*

### **Dans un Lynch :**

- Commencer la recherche par un μ satellite et immunohistochimie
- le résultat de l'analyse génétique indique qu'elle n'est pas porteuse du variant = **PHENOCOPIE**

### **Mitochondrial**

- La maladie touche plusieurs générations.
- Il n'y a pas de transmission père-fils
- Transmission peut être **AR**
- La maladie se présente sous des formes cliniques variables selon les individus
- On peut réaliser des prélèvements périphériques chez elle pour déterminer son taux d'hétéroplasmie.
- **Hétéroplasmie** explique les variations de **phénotype** observées dans les maladies mitochondriales / **correspond à la proportion variable d'ADN mitochondrial pathologique selon les cellules**
- **Mutation mitochondriale** : L'expression pléiotrope est la règle
- Peuvent toucher un ARN de transfert codé par le génome mitochondrial
- Les hommes ne sont pas plus sévèrement atteints
- L'ADN nucléaire code pour la majorité des protéines mitochondriales

### **CMH :**

- une analyse génétique post mortem est possible

### **Predisposition au cancer :**

- L'agrégation familiale de cas de cancers
- La survenue des cancers dans différents organes  
Mais pas le phénomène d'anticipation

### **Alzheimer :**

Dans une forme monogénique il faut : rechercher une mutation à effet fort

### **Début précoce :**

- APP → forme classique
- PSEN1 → 50% < 40 ans
- PSEN2 → début plus tardif, forme classique

### **Début tardif :**

- APOE4 hétérozygote 10%
- APOE4 homozygote 33%

### **DNP :**

- Une analyse moléculaire préalable doit être réalisée chez son conjoint
- utilise préférentiellement les techniques basées sur la PCR

### **Le caryotype :**

- le caryotype permet de rechercher des aneuploïdies
- le caryotype permet de détecter des larges délétions
- le caryotype permet de détecter des translocations équilibrées

### **avant de réaliser un exome :**

- avoir réalisé un interrogatoire détaillé de l'histoire de la maladie
- avoir réalisé un examen clinique du patient
- avoir réalisé un arbre généalogique
- avoir fait signer un consentement éclairé

### **maladie liées a l'X :**

- les hommes sont plus souvent atteints que les femmes
- les femmes conductrices auront 50% de leurs filles conductrices

### **maladie AD :**

- absence d'antécédents familiaux dans une maladie à transmission autosomique dominante peut s'expliquer par mosaïque germinale ou pénétrance incomplète

### **Variants : causalité dans la maladie ?**

- la fréquence du variant dans la population générale
- la localisation du variant dans un domaine fonctionnel de la protéine
- la conservation de l'acide aminé affecté au cours de l'évolution
- l'effet du variant au niveau protéique
- 
- la prédiction du caractère pathogène par des algorithmes bioinformatiques

### **raisonnement**

- cousin germains = autosomique récessifs = regarder les variants choisis homozygotes et celui qui a la fréquence la plus basse = à quelle technique serait-il possible de confirmer la présence de ce variant ? = séquençage Sanger
- Maladie récessive il faut que les deux allèles soient malades

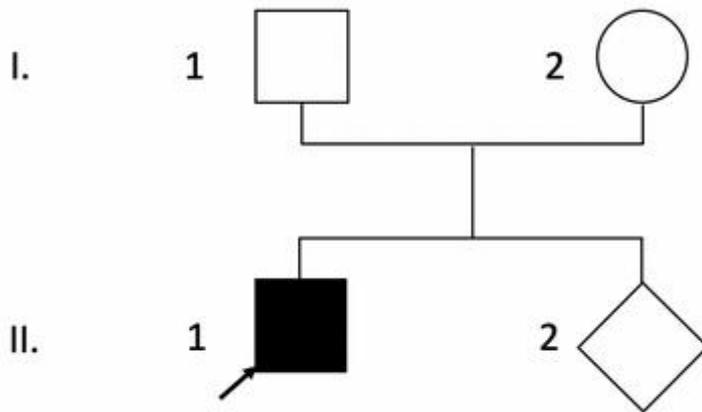
**Fs\* = codon stop = protéine raccourcit = perte de fonction**

Si c'est AD plutôt un gain de fonction

Si un des deux parents est malade et que la malade est dominante risque pour l'enfant ½

grande délétion = bout de chromosome en moins

la mutation p.(Phe508del) : est une délétion en phase, elle correspond à une délétion de 3 nucléotides



= autosomique récessif ou récessif lié a X ou AD avec mutation de novo

### Redondance

- Si on suspecte un lynch : il faut tester MLH1, MSH2 - MSH6, PMS2 / **Système réparation des mésappariement de l'ADN (MMR) = mutation germinale / constitutionnelle**
- instabilité dans la tumeur de tous les marqueurs microsatellites testés
- si on suspecte un muty : **Voie « base d'excision repair » (BER)**
- argument en faveur d'une maladie génétique AR = la maladie touche plusieurs enfants de la génération III, les parents du sujet III-5 sont indemnes, la maladie s'exprime dans les deux sexes, les parents du sujet III-5 sont consanguins
- kc du sein = **Voie de réparation par recombinaison homologe (HR)**

### cas 1

Un cardiologue vous adresse M. H, 27 ans, pour une hypertrophie ventriculaire gauche. Il suspecte une Cardiomyopathie hypertrophique. M. H apporte la consultation ses échographie cardiaque, IRM cardiaque et électrocardiogramme. Il ne décrit pas d'antécédent familial de cardiomyopathie hypertrophique

Quelle(s) information(s) recherchez-vous à cette première consultation pour confirmer ou infirmer le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique ?

- **Un antécédent d'HTA**

- **La recherche d'un rétrécissement aortique**
- **Pas de recherche d'insuffisance**

Dans cette maladie :

- Les mutations concernent les gènes du sarcomère
- Une maladie de Fabry peut mimer une cardiomyopathie hypertrophique,
- C'est la première cause de décès chez l'athlète
- **La pénétrance n'est pas complète, elle est retardée et liée à l'âge**

## **Cas 2**

Madame H. vient pour un diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington dont est atteinte sa mère (âge de début vers 40 ans) et dont son grand-père est décédé à l'âge de 59 ans. **Elle souhaite connaître son statut génétique** et souhaite un test pour ses 2 enfants

### **Concernant la maladie :**

- Il s'agit d'une maladie à expansion de triplet
- la pénétrance de la maladie dépend de l'âge

### **diagnostic présymptomatique**

- il n'y a que le généticien qui peut prescrire une analyse génétique
- a priori elle est à risque à 50 % de dev la maladie
- si c'est elle qui veut faire = besoin de son consentement

### **L'analyse génétique a montré qu'elle a hérité de sa mère l'allèle porteur de la mutation. Quelle est la suite de votre prise en charge ?**

Pénétrance complète veut dire que si qqn a la mutation, il aura la maladie

Pénétrance incomplète = ne va pas développer forcément la maladie

Exemple de la polypose APC. Elle a une pénétrance liée à l'âge. Ça veut dire que pour les enfants porteur il y a un petit nombre qui sont déjà malade. Puis à l'adolescence il y aura encore une partie des porteurs de la mutations qui vont tomber malade. Et avec l'âge la proportions des personnes porteurs de mutations qui vont tomber malades augmente pour atteindre quasiment 100% à 50ans

### **PENETRANCE =**

Hungtington = **complete**

Diabète = **complete**

Cardiomyopathie = retardée et liée a l'age

APC = complete et liée a l'age

Lynch = incomplète

Sein = incomplete

AD = hétéro

AR = homo