

Génétique – Séminaire II : les pathologies génétiques de l'enfant

MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Achondroplasie

= maladie congénitale de l'os, chondrodysplasie la + fréquente

Clinique

- Brachymélie
- Nanisme (130 +/- 10 cm adulte)
- Macrocéphalie
- Front haut et bombé, bosses frontales
- Nez plat
- Genu varum
- Mains courtes/Brachydactylie
- Déformations squelettiques modérées, hyperlordose
- Hypotonie
- Raideur articulaire
- Développement articulaire normal

Peu de variabilité d'expression

Génétique moléculaire

Mutation

- Mutation **FGFR3** sur **chromosome 4**
- **c.1138G>A** (98%), **c.1138G>C** (2%)
- **Gly380Arg** (>99%) segment transmembranaire
- Identification de la mutation par PCR-restriction
 - ❖ Clivage par **Sfci** pour c.1138G>A
 - ❖ Clivage par **MspI** pour c.1138G>C

Caractéristiques

- 100% de **pénétrance**
- Mutation **de novo** dans 80-90% des cas (parents sains)
- FDR = **âge paternel** >35ans

Physiopathologie

- Gain de fonction
 - ❖ **Activation constitutive** du FGFR3 par auto-phosphorylation des domaines tyrosine-kinase
 - ❖ Cartilage : **inhibition croissance/différenciation** chondrocytes -> inhibition croissance os endochondral

Evolution

- Hydrocéphalie
- Compression ME cervicale
- Otites fréquentes
- Problèmes d'élocution, d'orthodontie
- Apnées du sommeil
- Tibia exagérément courbé (50%)

Traitement

- **Inhibition FGFR3** directe ou indirect en aval
- NB. : hormone de croissance peu efficace

Diagnostic moléculaire

Diagnostic post-natal

- **Morpho** : taille, membres courts (*fémur et humérus ++*)
- **Radio** : anomalies caractéristiques des os
- Identification de la mutation rarement nécessaire
- Δ : hypochondroplasie sévère/chondrodysplasie métaphysaire type MacKusick/pseudo achondroplasie

Conseil génétique

- Porteurs qu'hétérozygotes (homo- non viables)
- 1 conjoint atteint = 1/2 chance de transmettre
- 2 conjoints atteints = 2/3 chances de transmettre
- 0 conjoint atteint = aucune chance de transmettre (sauf si mosaïque germinale ou mutation de novo)

Diagnostic anténatal : indications

- Forme familiale : **couple à risque** = un sujet atteint ou +
 - ➔ Détermination du type de **mutation** par prélèvement trophoblaste ou LA
- Mutation de novo : **écho 3^e trimestre** évocatrice
 - ➔ Mesure des **os longs** du fœtus

Maladie de Steinert ou DM1

= maladie neuromusculaire la + fréquente chez l'adulte

Clinique

- **Pléiotropie**
- **Expressivité variable** : 4 profils cliniques principaux
 - 1) **Forme bénigne tardive**
 - ⇒ Asymptomatique, cataracte
 - 2) **Forme adulte classique**
 - ⇒ Myotonie modérée
 - ⇒ Cataracte
 - ⇒ Espérance de vie normale
 - 3) **Forme juvénile**
 - ⇒ Faiblesse musculaire, myotonie généralisée
 - ⇒ Cataracte
 - ⇒ Tr conduction cardiaque
 - ⇒ Perte d'autonomie et réduction espérance de vie éventuelles
 - 4) **Forme néonatale 10%**
 - ⇒ Hydramnios
 - ⇒ Hypotonie musculaire
 - ⇒ Tr succion/déglutition
 - ⇒ Détresse respiratoire
 - ⇒ Mortalité périnatale
 - ⇒ Retard ψ -m sévère
- **Examens complémentaires**
 - ⇒ **CPK** augmentés
 - ⇒ **EMG** : salves myotoniques (*muscles distaux et face ++*)
 - ⇒ **Biopsie** musculaire : dystrophie musculaire + inclusions intranucléaires d'ARNm

Génétique moléculaire

- Expansion **CTG** dans séquences **3'UTR** du dernier exon du gène **DMPK**
- Expansion **CUG ARNm**
 - ➔ Séquestration d'ARNm dans noyau, prod protéine ∇
 - ➔ Accumulation de certaines protéines : CUG BP, MBL
 - ➔ Ces protéines altèrent l'épissage alternatif des ARNm codant pour : Récepteur à l'insuline, troponine cardiaque, protéine tau, ...
- **Corrélation sévérité/taille** de l'expansion
- **Corrélation inverse âge de début/taille** de l'expansion
- **Anticipation** : ↗ nombre de répétition CTG au cours des transmissions
- **Influence sexe et âge** du parent transmetteur

Diagnostic moléculaire

- Par **Southern Blot**
- **DM2** : (CCTG)n ds 1^{er} intron gène ZNF9, SC ≈id DM1
- **Conseil génétique**
 - ⇒ Risque de transmission 50%
 - ⇒ Forme néonatale si transmis par mère (*mais pas que*)
 - ⇒ DPN après identification de la mutation
 - ⇒ DPsy : Suivi porteurs expansion/DPN/orientation pro
- **Surveillance clinique DM1**
 - ⇒ **Cardiaque**, annuellement (TDR) ECG, écho, holter, prévention TDR (PM, DAI)
 - ⇒ **Respiratoire** (insuffisance respiratoire) EFR, gazométrie, polysomnographie
 - ⇒ **Ophtalmo** (cataracte, luxation cristallin) : Lampe à fente
 - ⇒ **Endocrinienne** (diabète) : métabolisme des glucides
 - ⇒ **Complications** à prévenir Anesthésiques, accouchement
 - ⇒ **Reconversion professionnelle, scolarité aménagée,...**

MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES

Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas

= atteinte généralisée des glandes exocrines (séreuses et à sécrétion muqueuse)

Epidémiologie

- **1/2500** enfants en Europe-Amérique du Nord
- France : **2 millions hétérozygotes sains** (= 1 adulte/25)
- **Bretagne** (celtes) ++ : 1/1600, Paris/sud France : 1/10 000
- Afrique subsaharienne : 1/17000, Asie : très faible

Physiopathologie

- Sécrétion visqueuses, collantes, insuffisamment hydratées des glandes à mucus
 - ➔ Obstruction voies excrétrices au niveau de :
 - ❖ Bronches
 - ❖ Voies excrétrices exocrines du pancréas
 - ❖ Canalicules biliaires
 - ❖ Canaux déférents
- **Test à la sueur** = dosage ion Chlore ds sueur (↗ chez malade)
 - ↔ dysfonction canal Cl induisant la déshydratation des sécrétions exocrines ?

Clinique

1) Manifestations pulmonaires

- **Inflammation** chronique des bronches, **surinfection** bactérienne fréquente (S. aureus et P. aeruginosa ++)
- **DT, toux chronique, expectorations** purulentes permanentes
- Détérioration **fonction respiratoire** jusqu'à IR majeure

2) Manifestations digestives

- **Iléus méconial** (sécrétions protéolytiques insuffisantes pancréas/glandes intestinales) -> signal hyperécho 22^e semaine
- **Diarrhée chronique** avec selles volumineuses/graisseuses/nauséabondes
- **Contraste** maldigestion/hypotrophie staturo-pondérale

3) Autres manifestations

- **Ictère** atteinte hépatique, 10-15% de cirrhoses
- **Diabète** si pancréas endocrine atteint
- **Stérilité** ♂++, par azoospermie

Génétique moléculaire

Le gène et la protéine

- Mucoviscidose génétiquement **homogène**
- Gène **CFTR** sur **chromosome 7**
- Prot CFTR = **canal ionique** perméable aux ions Cl-

Une mutation majeure : ΔF508

- **ΔF508 (F508del)** dans 70% des cas en France
- Délétion **3 bases exon 10** codant pour **phénylalanine**
 - ➔ **Perte de fonction** (rétention canal dans Golgi)

Les autres mutations

- Grande **hétérogénéité allélique** (>1200 mutations)
- **Rares**
- **Hétérozygotes composites** svt (= non ΔF508/ΔF508)

Corrélations phénotype-génotype

- Homozygotes **ΔF508** semblent **plus sévères** que les hétérozygotes composites
- **Pas de réelle corrélation** phénotype/génotype mais :
 - ❖ **ΔF508** +/- associée à insuffisance pancréatique
 - ❖ **R117H** +/- associée à agénésie déférentielle
 - ❖ **Mutations rares** à formes cliniques discrètes

Diagnostic moléculaire

Détection mutation ΔF508

- Technique = A.S.O. ou « Dot-Blot »
- 1) Hybridation**
 - ➔ Sonde **simple brin mutée** marquée puis **simple brin normale** ajoutées à l'**ADN du sujet testé** (rendu simple par soude)
 - ➔ Si **porteur** de mutation : molécule double brin stable ++ résistante au lavage, obtention d'un **signal** (et vice-versa)
 - ➔ Si sujet **sain** : molécule double brin peu stable, décrochée par lavage, **pas de signal** (et vice-versa)
- 2) Lavage**
- 3) Confirmation du résultat par séquençage**

Problème du dépistage systématq des hétérozygotes pour ΔF508

- **Arguments pour**
 - ➔ Risque (couple pop générale) = **1/2500**
 - ➔ Risque (couple non porteur) = **1/40 000**
- **Arguments contre**
 - ➔ Recherche ΔF508 détecte :
 - ❖ **0,7x0,7=49%** des couples à risque pour lesquels DPN possible car on connaît la **mutation chez les 2 parents**
 - ❖ **2x0,7x0,3=42%** des couples pour lesquels mutation connue pour **1 conjoint** ↔ recherche autre mutation parmi les 1200 autres
 - ❖ **0,3x0,3=9%** des couples à risque **non dépistés**
 - ➔ Coût/manque de structure
 - ➔ Source d'anxiété vs faible risque
 - ➔ DPN A LA DEMANDE DU COUPLE
 - ➔ Dépistage des hétérozygotes non fait, apparentés à risque seuls testés

Conseil génétique : dépistage des personnes à risque

- Parents d'un enfant atteint**
 - Si enfant malade : parents tous les 2 porteurs
- Descendant d'une femme atteinte de mucoviscidose**
 - **Femmes fertiles** mais difficile d'avoir un enfant
 - ➔ Descendants porteurs mutation **hétérozygote**
 - ➔ Risque f(statut génétique du conjoint) ↔ criblage complet du génome par **séquençage gène CFTR**
- Descendant d'un homme atteint de mucoviscidose**
 - **Homme non fertiles** -> PMA
 - ➔ Descendants porteurs mutation **hétérozygote**
 - ➔ Risque f(statut génétique de la conjointe) ↔ criblage complet du génome par **séquençage gène CFTR**
- Dépistage des porteurs hétérozygotes**
 - Dépistage **couples à risque** = sujet atteint dans famille
 - Evaluation du **risque a priori** d'être hétérozygote
 - Recherche **mutation identifiée ds cas index** de la famille
 - Si porteur -> recherche d'une **mutation chez conjoint**

Diagnostic prénatal

DPN proposé quand...	Prélèvement fait sur...
Déjà un enfant atteint ↔ mutation connue chz 2 parents	Villosités choriales
Couple à risque = un conjoint hétéro pour mutation identifiée chz apparenté + mutation (svt ΔF508) retrouvée chz conjoint	
Masse hyperéchogène sur écho 22 SA = possible iléus méconial	Liquide Amniotique

Dépistage néonatal systématique

- But = **PEC** le plus tôt possible
- Effectué avec d'autres tests (phénylcétonurie, drépano,...)
- Par **dosage trypsine** (déficiente si mucoviscidose)
- Si résultat **douteux** -> exam **génétq.** Si + -> test à la sueur

MALADIES GENETIQUES LIEES AU SEXE

Caractéristiques des maladies RLX

Caractéristiques générales

- **Garçon porteur** mutation = **malade**
- **Femme porteuse** d'un seul allèle = généralement **pas malade**, mais **conductrice**
- **Formes familiales**
 - ⇒ **Garçons** atteints uniquement dans **lignée maternelle**
 - ⇒ **Aucun** atteint dans lignée **paternelle**
 - ⇒ **Jamais de transmission père-fils**
- **Exemples** : myopathie de Duchenne, daltonisme, déficit en G6PD, hémophilies A et B, certains déficits immunitaires

Phénomène d'inactivation de l'X

- ♀ : allèles d'un seul **Kr X** sont fonctionnels
- **Inactivation** d'un des 2 Kr X faite **au hasard** pour chaque cell.
- Si hétérozygote pour maladie RLX -> **inactivation muté ou sain**
- **Variabilité d'expression** de l'allèle muté car répartition aléatoire des X actifs
 - ⇒ **Anomalies bio voire cliniques** chez conductrices

Risque de récurrence d'une affection RLX

- ♀ **conductrice**: 1 garçon/2 atteint. 1 fille/2 conductrice
- ♂ **atteint** : Ø enfant malade, ttes les filles conductrices

Détection des femmes conductrices

- **Dépistage** des conductrices ds **famille touchée** par RLX
- Détection par **génétique moléculaire** si gène identifié
- Sinon recherche possible des **SC ou bio dans certains cas** (*dosage sanguin enzymes musculaires ds DM de Duchenne,...*)

Mutations de novo

- **Mutation méiose** ♂ : filie conductrice possible
- **Mutation méiose** ♀ : filie conductrice ou garçon atteint
- **Si de novo** -> risque récurrence pour autre enfant = risque théorique de **mosaïque germinale**
- Risque mosaïque germinale faible ++ sauf pour qq patho, Tq **myopathie de Duchenne ≈10%**

Exemple : la myopathie de Duchenne

Clinique

- 1 garçon sur 3300
- Début par **troubles moteurs avant 5 ans**
- **Examen clinique**
 - ⇒ Hypertrophie **mollets**
 - ⇒ **Démarche** dandinante
 - ⇒ Signe de **Gowers**
 - ⇒ **Aggravation prog** -> perte de la marche vers 10 ans
 - ⇒ Gravité/pronostic f(**atteinte cardiaque et respi** [TVR]) = svt cause de **décès vers 30 ans**
- **Examen bio** : **enzymes musculaires** (CPK) ↑
- **Diagnostic** posé par **biopsie musculaire** ne trouvant **pas de marquage** pour dystrophine et protéines associées
- **Certaines ♀ conductrices symptomatiques**

Génétique moléculaire

- Mutation gène **DMD bras court Kr X** codant pour **dystrophine** (*cytosquelette myocyte*)

Mutations en cause

- 70% = **grands remaniements** (délétions ++ ou duplications)
- 30% = **non-sens, épissage, petites délétions** ou duplications
- Si **décalage cadre de lecture** -> pas de ∑ protéique -> **myopathie de Duchenne**
- Pour **certaines anomalies** -> ∑ juste ↘ -> myopathie de **Becker** (*début + tardif, - sévère*)

Stratégie diagnostique en Bio Mol chez individu atteint

- Recherche **grands remaniements** : *MPLA, PCR fluorescente multiplex, CGH array*
- Si Ø grand remaniement : recherche « **petites mutations** »
 - ⇒ Tissu muscu dispo : RT-PCR ARN dystrophine ⇔ *étude cDNA*
 - ⇒ Sinon : séquençage total du gène

Conseil génétique

- Dépistage des femmes conductrices
- Diagnostic anténatal

Caractéristiques des maladies DLX

Caractéristiques générales

- Les **2 sexes** peuvent être touchés
- Souvent **gravité moindre chez ♀**, possiblement létale chez ♂
- **Femme atteinte** ⇔ risque transmission = **½ pour les 2 sexes**
- **Homme atteint** ⇔ transmission à **toutes les filles, aucun garçon**
- **Pénétrance** peut être incomplète et **expressivité** variable
- **Exemples** : X fragile, Charcot Marie Tooth liée à l'X, Incontinentia pigmenti, rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, déficit en ornithine transcarbamylase

Exemple : le syndrome de l'X fragile

= garçons ++, 50% ♀ porteuses expriment la maladie, sévérité variable chz ♀

Clinique

- Retard de **développement psychomoteur** (langage ++)
- **Hyperactivité**, troubles attentionnels
- **Déficience intellectuelle**
- **Troubles envahissant du développement**
- **Syndrome dysmorphique** inconstant (*visage allongé, oreilles larges et décollées, macroorchidie post-pubertaire*)

Génétique moléculaire

- Gène **FMR1**, Xq27.3, protéine **FMRP**.
- Succession **triplets CGG en 5'** de FMR1
 - ⇒ Normal qd **n < 44** triplets *stable de génération en génération*
 - ⇒ Zone grise qd **44 < n < 54** triplets, *parfois instable*
 - ⇒ Mutation complète **> 200** triplets
- Défaut de synthèse de la protéine ⇔ **perte de fonction**
- Mère de patients atteints
 - ⇒ Soit mutation complète
 - ⇒ Soit prémutation (**55 < n < 200** CGG), instable
 - ⇒ Passage prémutation/mutation complète que par la mère
- **Prémuation** : Ø déficience intellectuelle mais risque de :
 - ⇒ **Sd FXTAS** (Fragile X Tremor Ataxia Syndrome) = atteinte neurodégénérative
 - ❖ **Ataxie cérébelleuse**
 - ❖ **Tremblement d'intention**
 - ❖ **Atteinte cognitive** (*mémoire, comportement, fonc° exec.*)
 - ❖ **Sd parkinsonien**
 - ❖ **Anomalies à l'IRMc** (*atrophie cérébelleuse, anomalies SB*)
- ♂ **adulte ++**, ♀ à fréquence moindre
- Pénétrance** incomplète, ↗ avec âge et nbre CGG
- Mécanisme de **gain de fonction**
 - ⇒ Insuffisance ovarienne prématurée
 - ❖ 20% des femmes
 - ❖ Ménopause précoce (*< 40 ans*)

Diagnostic prénatal

- Si enfant porteur d'une **mutation complète** : **DPN+IMG** possibles
- Si **filie** porteuse d'une **mutation complète**
 - ⇒ 50% normales/50% malades
 - ⇒ **IMG discutée au cas par cas** avec les couples
- Fœtus porteur de **prémuation** : **Ø IMG**
- Si DPN *souhaitée que s'il s'agit d'un garçon*
 - ⇒ Détermination **sexe fœtal** sur sang maternel à **10 SA**
 - ⇒ Si garçon -> **biopsie trophoblaste à 12 SA**
- Si DPN *souhaitée dans tous les cas*
 - ⇒ **Biopsie trophoblaste à 12 SA**

Génétique – Séminaire III : les maladies héréditaires à début tardif

LA MALADIE DE HUNTINGTON

Généralités

- Transmission **AD**
- **Clinique**
 - ⇒ **Mouvements** choréiques
 - ⇒ **Démence**
- **Début** généralement ≈ 40-50 ans mais formes juvéniles
- **Evolution** fatale, pas de traitement étiologique
- **Phénomène d'anticipation** à composante paternelle
- = maladie neurodégénérative avec atteinte neuronale sélective (*striatum, cortex, thalamus ++*) bien que prot touchée soit ubiquitaire

Diagnostic moléculaire

- Expansion répétition de **triplets CAG**, séquence codante gène **HTT** codant pour **polyglutamine**.
- Diagnostic par **PCR**
- **Instabilité mitotique** : expansions patho de taille ≠ pour des cellules d'un même tissu
- **Instabilité méiotique** : taille moyenne des expansions ≠ pour enfants atteints d'une fratrie, et ≠ par rapport au père
- Répétition CAG polymorphe chez normaux, **n<36**
- Allèle pathologiques quand **n≥36 CAG**
- « Pénétrance incomplète » qd **36≤n≤39 CAG**
- **Corrélation inverse taille expansion/début-sévérité** mais impossible à prédire à échelle individuelle (*autres facteurs*)

Anticipation et comportement de l'expansion

- Taille expansions **↗ au cours des transmissions (paternelles ++)**
- En effet : taille expansion + grande ds **spermatozoïdes** que cellules sanguines

Applications au diagnostic

- Diagnostic moléculaire = de **confirmation**
- Contributif ++ au **début de la maladie (signes pas encore tous là)**

LES HEMOCHROMATOSES HEREDITAIRES

= maladie héréditaire la + fréquente, transmission **AR**

Epidémiologie

- Caucasiens : au moins **1 homozygote / 1000 sujets**
- **Europe du Nord, Bretagne** -> 3 à 5 homozygotes / 1000 sujets
 - ⇒ Transmission pseudo-dominante : mariage homozygote-hétérozygote

Physiopathologie

- **Réserves de fer** = 3 à 5g
 - ⇒ **Hémoglobine** 60%
 - ⇒ **Organes de réserves** (foie, rate, MO) 30%
 - ❖ Sous forme de **ferritine** (*réserve facilement mobilisable*)
 - ❖ Sous forme d'**hémossidérine** (*difficilement mobilisable*)
 - ⇒ **Myoglobine** (prot musculaire) 3%
 - ⇒ Compartiment du **transport plasmatique** 0,1%
 - ❖ Sous forme de Fe associé à la **transferrine**
- Hémochromatose génétique
 - ⇒ Absorption intestinale de Fe **↗ au-delà du seuil phio**
 - ❖ Car **incapacité à limiter** le transfert du Fe des entérocytes vers le secteur vasculaire
 - ❖ Car **troubles du métabolisme intrahépatique** du Fe

Clinique

- **Myocardiopathie** (*IVG, TDR*)
- **Ostéoarthropathie**
- **Hépatopathie** (*enzymes ↗, HMG, cirrhose voire CHC*)
- **Asthénie**
- **Mélanodermie** aspect « bronzé »
- **Endocrinopathie** = **Diabète**

LES HEMOCHROMATOSES HEREDITAIRES

Caractéristiques associées

- Maladie AR, génétiquement hétérogène (*HFE, HJV, HAMP,...*)

L'hémochromatose génétique associée aux mutations de HFE

- Gène **HFE**, bras court **Kr 6**, locus des **gènes HLA**
- **Protéine HFE** = molécule HLA de classe I non classique
 - ⇒ **3 domaines externes α1, α2, α3**
 - α1, α2 : boucle reconnaissant les Ag
 - α3 : association avec β-2-microglobuline
 - ⇒ **1 domaine transmembranaire**
 - ⇒ **1 court fragment transmembranaire**
- Expression **HFE** partout sauf cerveau (intestin, foie ++)
- ⇒ Rôle exact pas totalement compris
- ⇒ Hypothèse : organisme conclue à tort à une carence en Fe ⇔ ↗ absorption digestive?

Les mutations du gène HFE

- **Mutation C282Y**
 - ⇒ **G845C ⇔ C282Y** ⇔ modif structure tertiaire **α3** -> rupture pont disulfure -> HFE mutante reste **IC**
 - ⇒ Homozygotes en Australie, E-U, Italie, France (BZH++)
 - ⇒ Effet **fondateur** pop celtes, probable **avantage sélectif** (protection vis-à-vis de la carence en Fe ?)
- **Variant H63D** (*2% des non-C282Y*)
 - ⇒ **C187G ⇔ H63D** ⇔ modif **α1**
 - ⇒ **Hétérozygotie H63D** apparemment **insuffisante** pour provoquer surcharge en Fe MAIS 5% des cas d'hémochromatose sont **hétérozygotes composites C282Y/H63D**

Facteurs modulateurs de l'expression chez homo C282Y/C282Y

- **C282Y/C282Y**
 - ⇒ **Pénétrance incomplète**
 - ⇒ **Expressivité variable** : d'*asthénie-arthralgie* à *cirrhose-IC*
- En effet, d'**autres facteurs** entrent en jeu
 - ⇒ **Génétiques** : gènes modulateurs
 - ❖ Codant pour prot **en interaction avec HFE**
 - ❖ Codant pour prot de **régulation du métabo du Fe**
 - ⇒ **Liés au sexe** : sexe féminin protecteur
 - ⇒ **Nutritionnels**
 - ❖ Atténuant : thé, café, régime végétarien
 - ❖ Accentuant : viande, alcool
 - ⇒ **Thérapeutiques**
 - ❖ Atténuant : dons de sang multiples
 - ❖ Accentuant : comprimés Fe, vitC (⇔ *asthénie*)

Place du diagnostic moléculaire

Dans la démarche diagnostique

- Diagnostic évoqué devant symptomatologie non spé -> bio
- **Examen biologique**
 - ⇒ **CST** = Fe sérique/capacité totale de fixation
 - N<60% ♀ <50% ♂*
 - ⇒ **Ferritinémie** si CST élevé ⇔ réserves tissulaires en Fe
 - 30<N<300g/L ♀ non ménop, 30g<N<400g/L ♀ ménop ou ♂*
- **Test génétique HFE** = recherche **C282Y** et **H63D**
- **Ponction hépatique** *dernier recours si autres exams non contributifs*

Test génétique dans le cadre du conseil génétique

- Intérêt enquête familial si au moins un sujet malade
- Si **homozygote C282Y** -> **conseil génétique** aux apparentée 1^{er} °
- Chez **sujets à risque** -> **examens biologiques** puis **test génétique**
- Chez **C282Y/C282Y** -> **suivi biologique**

Diagnostic prénatal : pas justifié car maladie bénigne qd PEC

Traitement

- **Ponctions veineuses itératives** -> réduire puis stabiliser réserves Fe
- **Chélateurs du fer** -> exceptionnel, associée aux saignées ou à la place si impossibles (capital veineux inaccessible, ...)

LES PATHOLOGIES MITOCHONDRIALES

Définitions et généralités

- **Cytopathie mitochondriale** = déficit de la **phospho oxydative**
 - ⇒ Altération **gènes nucléaires ou mitochondriaux**
 - ⇒ Perturbations ++ ds **tissus dépendant** + de l'énergie mito
 - ❖ SNC/muscles squelettiques et cardiaques/foie/rein/pancréas
 - ⇒ Atteinte **multisystémique**, tableaux cliniques variés
- **Révélation**
 - ⇒ **Tôt** dans l'enfance : symptômes svt sévères, pronostic réservé (*gal^{mt} sévère avec dvpt ψ -m et espérance de vie \searrow*)
 - ⇒ **Plus tardive** : progresse avec l'âge, clinique plus modérée avec atteintes pauci-symptomatiques
- Composantes ++ du **vieillessement** et **maladies dégénératives**

Epidémiologie

- **Centaine** de maladies mito identifiées, fréquence $\geq 1/5000$

Génétique

- Double origine génétique mitochondriale ou nucléaire
 - ⇒ Transmission mendélienne *si nucléaire*
 - ⇒ Transmission maternelle *si mitochondriale*

Génome mitochondrial

- **Structure de l'ADN mitochondrial**
 - ⇒ Molécule **circulaire**, double brin, 16 569 pb, compact
 - ⇒ 2 brins : **lourd H et léger L**
 - ⇒ \emptyset intron, gènes parfois chevauchants, non protégé
 - ⇒ **Un seul transcrit** qui est ensuite **clivé**
 - ⇒ **2 ARNr** (12S et 16S), **22 ARNt**, **13 ss-u chaîne respi**
 - ⇒ **Brin H** code pour : 2 ARNr, 12 polypeptides, 14 ARNt
 - ⇒ **Brin L** code pour : 1 polypeptide (ND6), 8 ARNt
 - ⇒ Région non codante = origine de répliq, éléments de rég
- **Particularités de l'ADN mitochondrial**
 - ⇒ Fréquence **mutations** = **10x** ADN nucléaire
 - ⇒ **Code génétq** \neq -> ARNm mit traduits par mitoribosomes
 - ⇒ Majorité des **prot phospho oxy** codées par **ADN nuc**, **13 prot** codées par **ADN mit**
 - ⇒ **Complexe II** seul ne vient que du génome nucléaire

Transmission des mutations de l'ADN mitochondrial

- Réplication pendant l'**interphase**, \emptyset **synchro** avec division cell
- Transmission cell/cell : répartition **aléatoire**
- Transmission uniquement **maternelle**, *rare contribution paternelle*

Pénétrance incomplète et expressivité variable : hétéroplasmie

- Milliers d'exemplaires d'ADN mit \Leftrightarrow mutation pas forcément représentée
- Expression mutation = pb quantitatif. Atteinte clinique qd :
 - ⇒ **Accumulation** mit mutées ds organes à **faible renouvel cell**
 - ⇒ **Phénotype** = f(nature mutation + % ADN mit muté + **dépendance du tissu** en la prod d'énergie par les mit)

Exemple des mutations pathologiques de l'ARNt LEU (UUR)

- \neq **phénotypes** résultent de \neq **mutations**
 - ⇒ Ex. : mutation 3243 \Leftrightarrow M.E.L.A.S. ou diabète avec surdité

FORMES MONOGENQ DES MALADIES COMMUNES (HORS K)

- Tableau de **maladie multifactorielle**, caractéristique par :
 - ⇒ **Age** de survenue + jeune que ds formes sporadiques
 - ⇒ **Sévérité**
 - ⇒ **Signature clinique ou bio** spécifq de la forme monogénq
 - ⇒ Existence d'**ATCD familiaux multiples** évocateurs
- **Lod Score** = vraisemblance liaison génétique/non liaison
 - ⇒ **> 3** = liaison génétique probable ++ marqueur/maladie
 - ⇒ **0** = difficile à trancher
 - ⇒ **< -2** = liaison génétique exclue

FORMES MONOGENQ DES MALADIES COMMUNES (HORS K)

Diabètes monogéniques

~ 1-2% des diabètes

- = diabètes associés à anomalie sécrétion insuline par cell- β
- 3 groupes
 - 1) Diabète de survenue précoce, de transmission AD**
 - ⇒ **MODY 2**
 - ❖ Dès l'**enfance**
 - ❖ Mutation hétérozygote gène **glucokinase**
 - ❖ **Hyperglycémie** modérée et stable
 - ⇒ **MODY3, MODY1**
 - ❖ **Adolescence** ou **adulte jeune**
 - ❖ Mutation **facteur de transcription** : **HNF1A** (MODY3) ou **HNF4A** (MODY1)
 - ❖ **Hyperglycémie** variable, évolutive + **hypersensibilité aux sulfamides hypoglycémiant**
 - 2) Diabète systématiqmt associé à atteintes extra-pancréat^q**
 - ⇒ **Sd RCAD ou MODY5**
 - ❖ Délétion complète hétérozygote gène **HNF1B** ou mutations ponctuelles
 - ❖ 50% : mutations de novo, \emptyset contexte familial évocateur
 - ⇒ **Diabète mitochondrial avec surdité de perception**
 - ❖ Transmission maternelle
 - ❖ Mutation ADN mitochondrial touchant ARNt de leucine
 - 3) Diabète de survenue très précoce**
 - ❖ **Avant 6 mois**
 - ❖ Mutation gènes codant pour **canal K⁺ ATP-sensible**, **insuline** ou + rarement **glucokinase**
- Reconnaître diabète monogénique pour :
 - ⇒ **Pronostic/suivi clinique/PEC thérapeutique**
 - ⇒ **Dépistage** familial et préventif des apparentés

Formes monogéniques d'HTA

Hyperaldostéronisme curable par glucocorticoïdes (AD) <ul style="list-style-type: none"> - K \searrow aldo \nearrow - 18 oxo et 18 of cortisol (<i>=métabolites anormaux du cortisol</i>) - Amélioration clinq/bio par déxaméthasone - CO inégal 11βhydroxylase/aldosynthase 	Syndrome de Liddle (AD) <ul style="list-style-type: none"> - K \searrow rénine/aldo \searrow - Correction par amiloride - Codon stop prématuré sur ss-u α ou β d'ENaC -> excès de réabsorption de Na
Excès apparent de minéralo-corticoïdes (AR) <ul style="list-style-type: none"> - K \searrow, alcalose méta, ARP/aldo \searrow - Correction par régime pauvre en sel et anti-aldostérone - Mutation invalidant les 2 copies du gène 11βhydroxystéroïde 	Pseudo-hypoaldostéronisme de type II (= Sd de Gordon) (AD) <ul style="list-style-type: none"> - Réabsorption Na \nearrow - Excrétion K et H\searrow - 2 gènes : WNK1 et 4 (mutation activante)

Maladie d'Alzheimer

- Maladie **dégénérative du SNC**
- **Mémoire** + **fonctions cognitives** \searrow
- Dépôts **β -amyloïdes** + **désorganisation** neurofibrillr intraneuronale
- Formes à début précoces **AD**
 - ⇒ Mutations rare à pénétrance forte
 - ⇒ **APP, PSENI** ou **PSENI** (début + tardif)
 - ⇒ Facteur prédisposant forme tardive : **génotype $\epsilon 4$ de l'apoE**

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

- **Facteur de susceptibilité** + que forme monogénique
- **Cause ++ de cécité** dans les pays développés
- **Facteur H du complément** : pTyr402His
- Si homozygote -> risque x7,4 d'**AMD**

Susceptibilité aux thromboses veineuses

- Mutation sur codon 506 du facteur V Leiden (**R506Q**)
- A suspecter devant résistance à la protéine C activée
- Majorité des hétérozygotes sont asymptomatiques
- \nearrow risque avec oestro-progestatifs

PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER

Par anomalies des voies de réparation de l'ADN

- Plusieurs systèmes de surveillance et correction de l'ADN
- Devant altération de l'ADN : apoptose ou réparation

Système d'excision-resynthèse de nucléotide (NER)

- Excision des nucléotides après formation de dimère de pyrimidine par irradiation aux UV
- Ne nécessite pas de lumière (\neq photoréactivation)

- Processus en 5 étapes

- ⇒ Repérage de la lésion
- ⇒ Coupure du brin d'ADN lésé de part et d'autre
- ⇒ Excision du fragment erroné
- ⇒ Synthèse d'ADN correct
- ⇒ Ligation

- 2 sous-voies

- ⇒ Voie de la réparation couplée à la transcription (TCR)
= exérèse efficace des lésions bloquant la transcription
- ⇒ Voie de la réparation globale du génome (GGR)
plus lent

- 3 groupes de maladies récessives

- ⇒ Xeroderma pigmentosum
HyperSe UV, risque tumeurs x1000, anomalies ocu/neuro
- ⇒ Syndrome de Cockayne
Anomalies facies/croissance/intell/rétine/nerf optique, perte graisse SC, surdité neurale, nanisme, photoSe, neuropathie périphérique, cataracte
- ⇒ Trichotiodystrophie
Phanères cassants, retard mental, anomalies neuro-squelettq, ichtyose, photoSe

Voie « base excision repair » (BER)

- **MUTYH** chez l'homme
 - ⇒ Code pour MUTYH impliqué ds réparation de l'ADN
 - ⇒ **G altérée** par oxydation s'apparie avec **A** et non C
 - ➔ Anomalie réparée par MUTYH via mécanisme BER
 - ⇒ Agit avec **OGG1** et **MTH1**
- **Mutation biallélique**
 - ⇒ Polypose
 - ⇒ Prédisposition **K colorectaux**, récessive
- **Hétérozygotes** : prédisposition aux K colorectaux **faible** mais **surveillance** nécessaire

Système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR)

- Répare **mésappariements par substitution ou inser°/délet°**
- **Reconnait lésions** ADN dues à
 - ⇒ **Métabolisme normal intracellulaire** (stress oxydatif)
 - ⇒ **Dommages ϕ et χ** dus à environnement extérieur
- **Détection erreur**
 - ⇒ Activation des **points de contrôle** (checkpoint)
 - ⇒ Puis **apoptose**
- Inactivation peut être permanente ou transitoire
- **Inactivation entraîne**
 - ⇒ Instabilité des **microsatellites**
 - ⇒ Initiation et promotion de **carcinogénèse multi-étapes**
- MMR impliquée dans **expansion des triplets riches en CG**
- **Mutation germinale à l'état hétéro** sur 1 gène de la voie MMR
 - ⇒ **Cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)**
= Sd de Lynch
 - ⇒ **Susceptibilité K endomètre, voies urinaires, estomac, intestin grêle**
- **Caractéristiques tumeurs HNPCC**
 - ⇒ **Instabilité des microsatellites**
 - ⇒ **Perte d'expression** du gène muté ds cellules tumorales
(car mutation du 2^e allèle et perte de fonction)
- **Principaux gènes mutés**
 - ⇒ MSH2, MLH1, MSH6 voire PMS1, PMS2

Par perte d'allèle sur les gènes suppresseurs de tumeurs

Syndrome de Von Hippel-Lindau

- Selon Knudson, **prédispositions héréditaires aux K** par :
 - ⇒ Survenue successive de **2 mutations**
 - ⇒ L'une **héritée** de façon constitutionnelle
Peut toucher allèle pat ou mat d'un gène suppresseur de tumeur
Rôle ++ de ces gènes dans réparation ADN (HNPCC, BRCA1/2), division cellulaire, apoptose
- **Maladie de Von Hippel Lindau**
 - ⇒ **Tumeurs vasculaires hémangioblastomes, tumeurs rénales, phéochromocytomes, tumeurs du pancréas**
 - ⇒ Transmission **AD**, 1/35 000 sujets atteints
 - ⇒ Rôle **protéine VHL**
 - ❖ Dégradation **HIF1**, facteur de transcription
 - ❖ \emptyset pVHL \Leftrightarrow HIF1 non dégradé \Leftrightarrow surexpression des gènes cibles de HIF1 = **VEGF, PDGF β , TGF α** \Leftrightarrow dvpt **tumeurs très vasculaires, polyglobulie**
 - ⇒ Mutation VHL aussi dans formes sporadq hémangioblastome et K du rein

Syndromes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

- 2 gènes principaux : **BRCA1 et 2**
- **Fonctions des 2 gènes**
 - ⇒ **Réparation de l'ADN**
Quand lésion : association BRCA2/RAD51 et BRCA1 phosphorylé
 - ⇒ **Système d'excision-réparation**
BRCA1 impliqué dans TCR et dans GGR
HyperSe aux radiations ionisantes qd BRCA1 et 2 mutés
 - ⇒ **Contrôle du checkpoint**
 - ⇒ **Ubiquitylation**
Protéines envoyées au protéasome en cas de stress
 - ⇒ **Remodelage de la chromatine**
Qd cassure double brin pour faciliter la réparation de l'ADN
- **Mécanismes de la cancérogenèse par mutation sur BRCA1 et 2**
 - ⇒ Mécanisme de Knudson : 2 évènements (hits) pour inactiver BRCA1 ou 2 dans les tumeurs
 - ⇒ Perte de fonction de TP53 pour survie de cellule mutée
(permet d'échapper au mécanisme de contrôle)

Polypose adénomateuse familiale par mutation du gène APC

- APC inhibe voie Wnt en dégradant β -caténine en l'absence de ligand.
- Voie Wnt essentielle pour prolifération des cell progénitrices de la muqueuse colique
- Mutation APC germinale/somatique (Knudson)
 - ⇒ Prolifération cellulaire non contrôlée
 - ⇒ Formation adénomes qui vont se cancériser
 - ⇒ Polypes adénomateux du côlon pouvant toucher duodénum
 - ⇒ Syndrome de Gardner : *tumeurs desmoïdes, ostéomes, anomalies oculaires, kystes sébacés*
- Transmission AD
- Mutations APC retrouvées aussi ds formes sporadq K du côlon

Par mutation activatrice sur un oncogène

Exemple de la néoplasie endocrinienne multiple par mut° de RET

- **Men2A**
 - ⇒ **Homodimérisation** de l'oncogène RET
 - ⇒ **Phéochromocytome, K médullaire thyroïde, hyperplasie parathyroïdienne**
- **Men2B**
 - ⇒ **Autophosphorylation** de l'oncogène RET
 - ⇒ **Id Men2A + tumeurs nerveuses**
- \emptyset preuve que 2^e hit soit indispensable à la tumorigénèse
- Intervention d'**autres mutations à d'autres loci** ds processus de tumorigénèse multi-étapes

Cas particuliers des familles sans mutation identifiée

- Soit car gène non connu, soit car méthodes actuelles incapables
- Estimation proba par logiciels prenant en compte :
 - ⇒ ATCD familiaux, caractéristiques (âge++),...

