

FICHE DE GENETIQUE

MALADIE HEREDITAIRE A DEBUT TARDIF

1. Maladie de Huntington : autosomique dominante

A. Généralités

- Atteinte psychiatrique (anxiété et dépression)
- Atteinte cognitive (cortex frontal)
- Atteinte du mouvement (chorée, dystonie)

Maladie a début vers **50 ans** mais des formes juvéniles peuvent exister avec un début **vers 20 ans**.

Il existe un phénomène d'anticipation, surtout à composante **paternelle** qui correspond à un âge de début **plus précoce** chez les descendants atteints

Variabilité d'expression de la maladie indépendant de la mutation

Touche précocement : **le striatum, le cortex et le thalamus**.

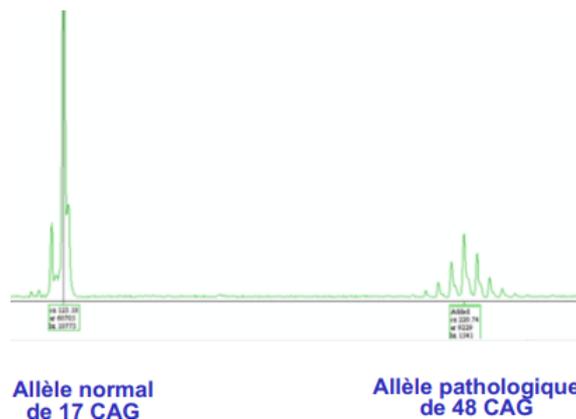
B. Diagnostic moléculaire

90% des cas de la maladie de Huntington = **expansion d'une répétition de triplets CAG** qui est située dans la séquence codante du **gène HTT** et qui code pour une **polyglutamine** au sein de la protéine huntingtine.

Si le seul dépasse **35 répétitions** = maladie se déclenche

Dans 10 % : JPH3 (junctophilin-3) dont l'expansion pathologique de triplets CTG/CAG dépasse 40 répétitions et SCA17/TBP (Tata binding protein) dont l'expansion de CAG/CAA expansion est clairement pathologique >49 triplets).

L'expansion de triplet est mise en évidence par **PCR** en utilisant des amorces reconnaissant des séquences placées de part et d'autre de l'expansion



Instabilité mitotique = les différentes cellules d'un même tissu n'ont pas des expansions pathologiques de même taille.

Instabilité méiotique= quand la descendance ne reçoit pas le même nombre de triplets

Il y a une corrélation **négative** entre la taille de l'expansion et l'âge de début/sévérité de la maladie

C. L'ANTICIPATION ET LE COMPORTEMENT DE L'EXPANSION PATHOLOGIQUE

Taille des expansions pathologiques plus grande dans les spermatozoïdes

D. APPLICATION AU DIAGNOSTIC

- Diagnostic est moléculaire
- La possibilité d'un test présymptomatique pour des apparentés ainsi que l'aide à une procréation médicalement assistée doit être discuté.

2. LES PATHOLOGIES MITOCHONDRIALES

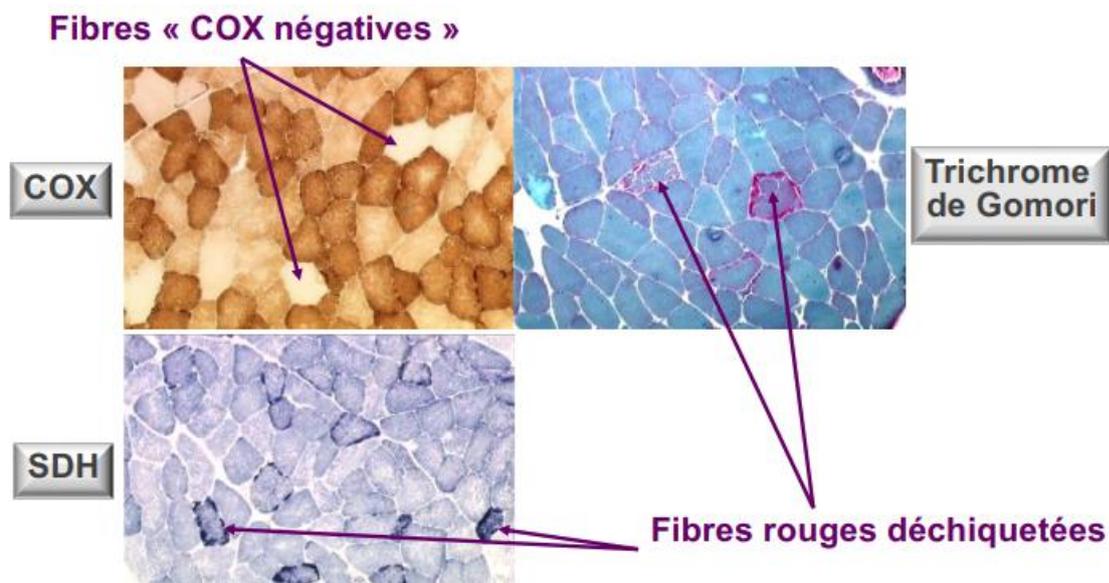
A. Generalités

Pathologie de la phosphorylation oxydative ++

Les maladies mitochondriales peuvent être dues à des altérations des gènes nucléaires ou mitochondriaux.

Atteintes plurifonctionnelles

La suspicion d'un déficit d'oxydation phosphorylative chez un patient conduit souvent à la réalisation d'une **biopsie musculaire**



Expression de la maladie soit **très précoce** ou **au contraire plus tardive**

Tous les modes de transmission héréditaire sont possibles

Si l'**ADN nucléaire** est altéré → transmission de la maladie sera **mendélienne**

Si l'**ADN mitochondrial** est altéré → transmission sera **maternelle**

ADN mitochondrial = une molécule circulaire, double brin, très compact, sans introns, n'est pas protégé car non complexé avec des histones. 1 seul transcrit puis clivé pour donner les ARN.

Fréquence des mutations de ADN mitochondrial = 10 fois supérieur a celui de ADN nucléaire

Réplication de l'ADN mitochondrial a lieu pendant l'**interphase**

Ainsi, on observe une transmission mère-enfants mais pas de transmission père-enfants

Hétéroplasmie = co-existence de molécules d'ADN mitochondrial de séquences différentes dans une cellule / Résulte des divisions cellulaires et de la prolifération des mitochondries / Risque d'être symptomatique augmente avec le taux d'hétéroplasmie

Ne pas exclure une mutation de l'ADNmt sur un prélèvement sanguin

Différents phénotypes résultent de mutations différentes dans la séquence de l'ARNt LEU mitochondrial

- gène de ton père qui est sauvage/sain (de ton père/mère) et un qui est muté de l'autre parent. Si le muté est dominant t'es atteint/malade, s'il est récessif t'es sain/porteur asymptomatique

3. FORMES MONOGENIQUES DES MALADIES COMMUNES

A évoquer devant :

- age jeune
- sévérité de la maladie
- signature clinique ou biologique plus spécifique de la forme monogénique

A. LES DIABETES MONOGENIQUES

- **2 à 3% des cas de diabète**
- défaut de **secrétion d'insuline au niveau des cellules bêta-pancréatiques**
- chez des sujets sans excès pondéral

physio : Lorsque la glycémie augmente, augmentation de l'utilisation du glucose par la cellule bêta, production accrue d'ATP et diminution rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture des canaux 17 potassium-ATP-sensible. Cela entraîne une dépolarisation de la membrane qui permet l'ouverture des canaux calcium-dépendent du voltage, l'augmentation du Ca^{++} intracellulaire et stimule la libération de l'insuline

- **3 FORMES :**
- 1. **Diabète MOODY = AD**
 - mutations hétérozygotes du gène de la glucokinase / HNF1A
 - hyperglycémie modérées et stable
 - hypersensibilité aux sulfamides hypoglycémiantes.
 - > 25 gènes responsables
- 2. **Diabète est de survenue très précoce = AD ou AR**
 - Avant l'âge de **6mois**
 - Transitoire, permanent
- 3. **Diabète est associé à des atteintes extra-pancréatiques**
 - **MODY5** = (kystes rénaux dans 70% des cas) / $\frac{1}{2}$ de novo / Dans 50% des cas lié à une délétion complète du gène nécessitant des méthodes de PCR quantitative
 - **Diabète mitochondrial = surdité**
 - Le diabète associé à des anomalies de la wolframine (WFS1) responsable du **syndrome de Wolfram** (AR : une atrophie optique, des troubles neuro-psychiatriques, une surdité et/ou cataracte / AD : extra pancréatique)

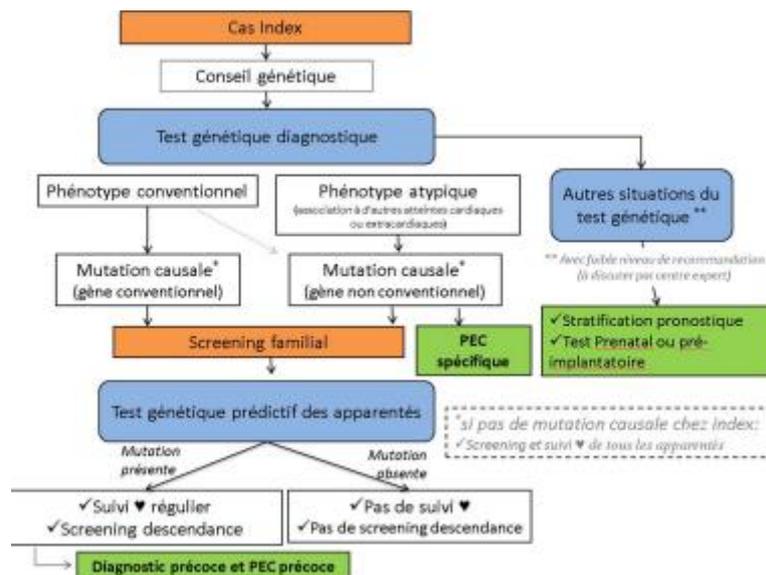
B. CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE : AD

- hypertrophie du ventricule **gauche** (VG) en l'absence de conditions de charge : entraîne des tb du rythme
 - hypertrophie est habituellement asymétrique prédominant sur le **septum interventriculaire**
 - **1/500** dans la population générale
 - Principale cause de mort subite chez l'athlète de **< 40 ans**
 - Exam anatomo-pathologique : désorganisation des cardiomyocytes + fibrose (interstitielle,) + cardiomyocytes hypertrophiés
 - un bilan médical cardiologique (**ECG + échocardiographie**) chez tous les apparentés au 1er degré
 - **Genes identifiés** : sarcomériques dans 60% des cas et non sarcomérique
- Deux genes prédominants: **protéine C cardiaque et chaîne lourde bêta de la myosine** (>80% des mutations sarcomériques)

MYH7 sont des mutations faux-sens = aboutissant à Gain de fonction => hypercontractilité sarcomere => stimulation voies pro hypertrophie / fibrose

MYBPC3 sont des mutations conduisant à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine

- Pénétrance varie en fct du **sexe et de l'âge** : maladie + précoce l'homme que chez la femme / forme sarco 95% > 50 ans
- Si possède le gene : TNNT2 ou MYH7 risque de complications +++ ou si il y a plusieurs mutations sarcomériques



- Le test prédictif chez l'apparenté est préconisé habituellement à partir de **l'âge de 10 ans** dans les formes sarcomériques
- Ttt : **Proscrire le sport (de compétition) / Médicament (betabloquant) / Chirurgie (myomectomie) / Défibrillateur**

C. FORMES MONOGENIQUES D'HYPERTENSION ARTERIELLE

- Début précoce, antécédents familiaux, signes biologiques particulier
 - o **Hyperaldosteronisme curable par les Glucocorticoïdes (GRA) = AD**
 - ◆ Kaliémie basse, aldostéronémie élevée
 - ◆ Métabolites anormaux du cortisol
 - ◆ Amélioration clinique et biologique par la **dexaméthasone**
 - ◆ Gène chimérique surnuméraire par crossing over inégal entre 2 gènes homologues

- **Syndrome de Liddle**
Hypokaliémie, rénine et aldostérone effondrées
Correction **par amiloride**
Codon stop prématuré sur sous unité
- **Excès apparent de minéralo-corticoïde= AR**
Hypokaliémie, alcalose métabolique ; ARP et aldostérone effondrées
Anomalies **corrigées par régime pauvre en sel** et **antialdostérone §**
Mutations invalidant les 2 copies du gène
- **Pseudo hypoaldosteronisme de type II (syndrome de Gordon) = AD**
Hypertension
de la réabsorption rénale de Na
Déficit de l'excrétion de K et d'H
2 gènes différents : famille des WNK serine-threonine kinase : WNK1 et 4.
Mutations activantes

D. **LA MALADIE D'ALZHEIMER**

- La maladie d'Alzheimer est une pathologie évolutive avec troubles de la mémoire et comportementaux, avec perte progressive d'autonomie, caractérisant un syndrome démentiel
- Signes (**les 3 A**) : Aphasie – Apraxie – Agnosie – Perturbation des fonctions exécutives
- La prévalence est de 6,4% pour les personnes âgées de plus de 65 ans, elle augmente avec l'âge
- **neuropathologie** est l'examen qui permet d'établir le diagnostic avec la mise en évidence d'une accumulation **du peptide Aβ** qui est la protéine qui s'accumule **au cœur des plaques séniles** et de **la protéine tau** qui constitue les dégénérescences neurofibrillaires et les fibres tortueuses



- **forme précoce <65 ans : AD**

Variants pathogènes rares et à pénétrance **forte** dans les gènes suivants :

- Protéine précurseur de la bêta-amyloïde (APP) : maladie d'Alzheimer classique
- **Préséniline -1 (PSEN1)** : 50% avec un âge de début **<40 ans**
- Préséniline -2 (PSEN2) : début plus tardif, maladie d'Alzheimer classique
 - forme tardive >65 ans

APOE4, homozygote risque 33% vs 10% si hétérozygote

E. **DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)**

- **Fdr** : age, tabac, obésité, prédisposition génétique
- les deux locis 1q et 10q

F. **SUSCEPTIBILITE AUX THROMBOSES VEINEUSES**

- Mutation sur le codon 506 du facteur VLeiden
 - A suspecter devant une résistance à la protéine C activée
 - La grande majorité des porteurs **hétérozygotes** est **asymptomatique** mais augmentation du risque avec les oestro-progestatifs

Phénotypie = c'est une modification du phénotype sans qu'il y ait de mutations

4. PREDISPOSITIONS GENETIQUES AU CANCER

Les éléments suivants font évoquer une prédisposition génétique :

- plusieurs cancers du même type au sein d'une famille
- association de cancers liés à un syndrome connu chez un individu ou dans une famille, par exemple sein + ovaire ou côlon + endomètre
- cancers diagnostiqués à un jeune âge
- caractère multifocal

Transmis de manière **AD**

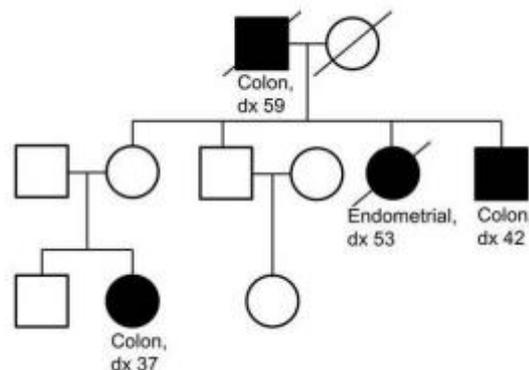
Survenue :

- causée par un variant pathogène perte de fonction dans un gène suppresseur de tumeur
- apparition d'un variant pathogène sur l'allèle sauvage
- variant activateur – gain de fonction situé dans un oncogène, l'activité de base d'un oncogène étant de promouvoir la prolifération cellulaire / perte de fonction

A. PREDISPOSITION AU CANCER COLORECTAL

Syndrome de Lynch = AD

- Prédisposition principalement au cancer du **côlon et de l'endomètre** / *secondairement au cancer des ovaires, des voies urinaires (bassinets, uretère, vessie), de l'estomac, de l'intestin grêle et des voies biliaires.*
- Les gènes impliqués sont les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN : **MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2** qui sont des gènes suppresseurs de tumeur
- ***Pénétrance élevée mais incomplète*** (Si la pénétrance est complète c'est sûr que tu vas développer la maladie au cours de ta vie mais pas que chaque génération sera touchée)



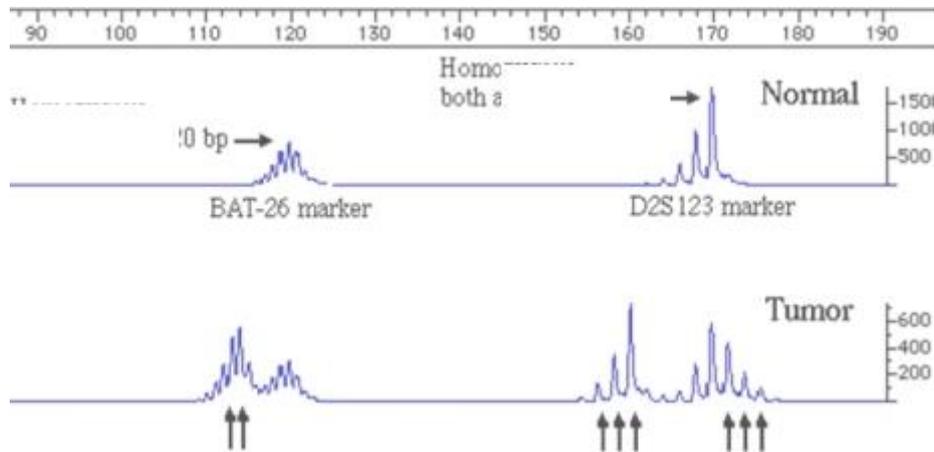
- **Analyse tumorale :**
- ➔ Etude de l'expression des protéines MMR **par immunohistochimie**=

Recherche d'une perte d'expression des protéines codées par les gènes MMR. Perte d'expression de la molécule MLH1

→ Recherche d'instabilité microsatellite

Erreurs dans l'alignement des brins ADN observées dans le syndrome de Lynch

Methode PENTAPLEX



- Suivi : le suivi d'un individu avec syndrome de Lynch consiste en des **coloscopies** tous les **deux ans** dès l'âge de **20-25 ans**, et un **suivi gynécologique** pour les femmes dès **30-35 ans**. A l'approche de la ménopause, il est recommandé aux femmes d'envisager un **hystéro-annexectomie de réduction** de risque.

Polypose adénomateuse familiale liée au gène APC = AD

- **> 100 polypes**
- Pénétrance élevée
- Peut survenir dès l'enfance
- En l'absence de chirurgie préventive, le risque de cancer colorectal est proche de 100% avec un diagnostic avant l'âge de 50 ans
- Dans la voie de signalisation Wnt = protéine APC est inactive (à cause d'une mutation) > beta-caténine s'accumule pcq elle est pas dégradée > liaison au TCF/LEF > activation de gène
- A partir d'une muqueuse normale il faut **2 mutations** pour voir apparaitre un **adénome**
- S'il existe déjà un variant pathogène constitutionnel **1 seule mutation** suffit

Polypose adénomateuse liée au gène MUTYH = AR

- polypose atténuée

B. PREDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE = AD

- Genes : **BRCA1 et BRCA2 monoallelique**
- Genes qui participent à la réparation de l'ADN par la voie de la recombinaison homologue.
- risque de cancer du seins et ovaire en fct des genes

	BRCA1	BRCA2
SEIN	60%	60%
OVAIRE	40%	20%

- suivi : IRM et mammographie dès **25-30 ans** et possibilité de **mastectomie bilatérale de réduction de risque**. Pour les ovaires, suivi gynécologique et recommandation à **40-45 ans d'annexectomie de réduction de risque**
- **nb : ne pas reconnaître : PALB2**

C. **NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2= AD**

- RET : monoallélique : gain de fonction
- Risque de donner des , le cancer médullaire de la thyroïde
- variants pathogènes gain de fonction de RET favorisent la dimérisation en absence de ligand, et donc l'activation de la voie de signalisation
- Une thyroïdectomie prophylactique est souvent recommandée aux porteurs indemnes, parfois pendant l'enfance

5. **CONSEIL GENETIQUE, DIAGNOSTIC PRENATAL, ETHIQUE**

Conseil génétique : consiste à apprécier la contribution de l'hérédité dans l'affection considérée, et déterminer, après recueil de l'histoire familiale et analyse de l'arbre généalogique, le risque de récurrences chez des apparentés spécifiés.

Pour qui ?

- Un couple apparemment sain peut solliciter un conseil génétique après naissance d'un premier enfant atteint d'une malformation ou d'une maladie génétique possible
- L'un des conjoints est atteint d'une pathologie avec risque de transmission à la descendance
- Un adulte apparemment sain mais avec un antécédent familial de maladie génétique à révélation tardive souhaite connaître son propre risque

Comment ?

- Recueil de l'histoire de la maladie : arbre généalogique + mode transm + héritabilité ?
- Calcul du risque de transm°
- Réalisation test génétique
- Faire diagnostic précoce chez les apparentés

Qui fait quoi ?

Le spécialiste d'organe : donne les informations sur la pathologie

Le généticien clinicien : calcul du risque, discussion du test génétique prévention du risque,

Psychologues : soutien

Des lois permettent :

- l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique « si l'enfant est porteur d'une maladie grave et incurable au moment du diagnostic »
- etc..

Principes du déroulement pratique du test génétique :

Règles de base :

1. Information éclairée préalable
2. Autonomie (décision qui revient in fine au consultant lui-même) et Liberté

3. **Recueil par écrit** du consentement et Attestation de recueil du consentement
4. Communication du résultat par le prescripteur en **consultation individuelle**
5. Confidentialité (respect du secret médical vis-à-vis des tiers)

CONSEIL PRENATAL ET DIAGNOSTIC PRENATAL : faire le diagnostic avant la naissance d'une maladie qui se manifesterait dès la vie fœtale ou bien au cours de la vie du sujet à naître.

- Rechercher une pathologie chez le couple au vu des antécédents
- Ou sur des anomalies échographiques ou des marqueurs sériques

Maladie Autosomique Récessive - Si un premier enfant est affecté :	Transmission à l'enfant : R = 25%
Maladie Autosomique Dominante - Si un des conjoints est affecté: - Si un enfant affecté et pas d'autre cas dans la famille: néomutation	- R = 50% - R = 0%
Maladie liée à l'X - Si mère conductrice: - Si père atteint:	- R = 50% des garçons affectés - 50% des filles conductrices - R = 0% des garçons atteints et - 100% des filles conductrices
Anomalie chromosomique	Selon l'âge de la mère (T21, R = 1% à 38 ans) ou caryotype des parents...

- **Techniques :**
Imagerie : echo (1^{ere} (7-8 SA): dater grossesse / 2^e (12 SA): clarté nucale > 3 mm ? / 3^e (22 SA): morphologie, biométrie, activité) radio, IRM, foetoscopie

- **Tissus prélevés :**

Liquide Amniotique (amniocentèse) : Vers 15-16 SA, risque de FC 1%, Mode d'analyse des cellules fœtales (directement ou après culture): caryotype, ADN, dosage enzymatiques; ou liquide surnageant

Villosités chorales (ponction trophoblaste ou choriocentèse) : dès 12 SA, FC 2%

Sang fœtal ou sang maternel

- Techniques d'analyse biologique

- cytogénétiques : Caryotype (après culture, 10 j, ou direct) FISH (hybridation in situ) Identification sexe fœtal (pour maladie liée à l'X)
- Adn : dg+ direct ou indirect ou pcr
- Dosages biochimiques : AFP (neurodysraphies...) / Phosphatases alcalines intestinales (mucoviscidose) / Maladies métaboliques (lipidoses, mucopolysaccharidoses)

Les moyens de prévenir la transmission d'une maladie héréditaire peuvent faire appel à d'autres options :

- PMA
- Adoption
- DPI = Diagnostic pré-implantatoire :

Diagnostic **sur 1 à 2 cellules embryonnaires** et re-implantation dans l'utérus via une FIV
Indication préférentielle si couple sans enfant avec multiples IMG; ou maladie lié X et diagnostic de sexe seul possible; ou maladie AD à révélation tardive/expressivité variable

Objectif du test prédictif: déterminer si une personne **asymptomatique** et **phénotypiquement saine** est porteuse ou non d'un gène muté, impliqué dans une maladie pouvant s'exprimer ultérieurement

- Si la maladie est AD
- Si la maladie est monogénique ou multifactorielle

A l'issu du test : soit pas de changement de prise en charge, soit surveillance soit mise en route d'un traitement pharmacologique

Impact sur le patient ayant réalisé le test :

- **positif** : répondre à des questions spécifiques
- **negatif** : Fardeau psychologique / Absence de traitement curatif / Incertitude quant à l'âge de début de la maladie et sa gravité

nb aspect légaux =

- L'information sur **l'obligation d'informer ses apparentés** à risque doit être donnée avant la prescription d'un test génétique.
 - **L'information familiale est désormais une obligation** qui en cas de refus peut engager la **responsabilité civile du patient**.
 - Le médecin prescripteur doit établir une **liste des apparentés** potentiellement concernés par le diagnostic avec l'aide du patient.
 - Demander si **un don de gamètes** a été effectué.
 - **Établir le choix de la modalité d'information aux apparentés** (par le consultant lui-même ou par le médecin) et consigner cette information au dossier médical
- ➔ Si maladie à expression uniquement à l'âge adulte : pas de test chez le mineur

4 phases : 1. Phase d'information 2. Phase de reflexion 3. Phase de resultat 4. Phase de suivi

<p>Si t'as un père homozygote atteint et une mère homozygote sain = tous les enfants seront malade. Si les 2 parents son heterozygote atteints le risque qu l'enfant soit $\frac{1}{4}$ malade $\frac{2}{4}$ que l'enfant est porteur asymptomatique, $\frac{1}{4}$ sain</p>
