

Introduction

On dénombre environ 6000 à 7000 maladies génétiques dans le monde. Leurs causes sont aussi diverses que les symptômes qui en découlent, toutefois elles sont toutes causées par des lésions au niveau de l'ADN. Un seul gène est touché dans le cas des maladies monogéniques.

Toutes les maladies génétiques ont un déterminisme génétique, en revanche, la majorité d'entre elles ne sont pas héréditaires (cancers par mutations somatiques, maladies orphelines par néo-mutation)

Les maladies génétiques sont des maladies rares, qui peuvent se manifester dès la naissance ou plus tardivement au cours de la vie.

Grâce aux progrès accomplis dans le domaine de la génétique, il est possible de détecter une anomalie génétique dans un grand nombre de gènes, de connaître le mode de transmission d'une maladie génétique et d'évaluer le risque de survenue de cette maladie parmi les membres d'une famille. Ces recherches sont effectuées dans un cadre médical, au cours d'une consultation de conseil génétique.

1- Definition des maladies génétiques

Les maladies génétiques apparaissent suite à des mutations spontanées ou provoquées qui touchent aussi bien les chromosomes (mal ségrégation des chromosomes homologues, translocations, microdélétions) que les gènes (1 ou plusieurs). Elles peuvent être :

- Héréditaires (transmissibles aux descendants par les gamètes)
- Engendrées par une néo-mutation lors de la formation des cellules sexuelles, mutation de novo dans le zygote ou dans les gamètes, ou encore mutations au niveau des cellules somatiques (cancers)
- Létales
- S'exprimer à divers âges ou ne jamais affecter le porteur la vie durant

Maladies monogéniques

Ces maladies sont causées par des mutations au niveau d'un seul gène.

Les gènes sont portés par les chromosomes et sont transmis ainsi d'une génération à une génération. Chaque gène code pour une protéine ayant une structure et une fonction déterminées. Tout changement dans la séquence et/ou la structure d'une protéine est dû à un changement de la séquence de l'ADN ; et par conséquent tout changement peut être héréditaire.

Ces changements dans les protéines impactent la fonction des protéines entraînant une déficience et/ou une perte d'activité et par conséquent peuvent être à l'origine d'une maladie génétique héréditaire, si l'anomalie était présente chez les parents (dans les cellules germinales).

Dans 1cas/4 en moyenne, la maladie mongénétique est congénitale, c'est-à-dire présente dès la naissance. Toutefois les maladies congénitales ne sont pas toutes d'origine génétique. Elles peuvent être causées par des toxiques (alcool, drogues, radiations), médicaments, déficits en vitamines, âge de la mère à la grossesse et infections (exemple certaines maladies maternelles telles que le syndrome d'alcoolisme fœtal, syndrome de Barth, Bec de lièvre, Pied bleu...)

2- Modes de transmission des maladies monogéniques : bases moléculaires

Les maladies monogéniques sont généralement transmises selon les lois de l'hérédité mendélienne, affectant de façon identique les membres d'une même famille. Toutefois, certaines maladies, pourtant monogéniques, ont un mode de transmission complexe qui n'apparaît pas strictement mendélien, et qui résulte de propriétés particulières du génome: mutation dynamique, Lyonisation, empreinte parentale, disomie uniparentale... De plus, les maladies génétiques peuvent apparaître de manière sporadique (mutation *de novo*). Les néomutations expliquent ainsi comment un individu malade naît de deux parents sains non porteurs de la mutation.

2.1 Les mosaiques

La mosaïque se définit comme la présence dans un même organisme de deux ou plusieurs cellules génétiquement différentes.

* **Causes:** Des mutations *de novo*, post-zygotiques, peuvent survenir au cours du développement embryonnaire, lorsque les divisions ont commencé. Le stade de développement auquel surviennent ces anomalies, et le type de cellule atteinte, déterminent le ou les types de tissus atteints et le pourcentage de cellules atteintes dans ces tissus.

Plus la mutation survient tard dans le développement de l'embryon, plus la proportion de cellules mutées est importante.

* **Types:** On distingue :

a- **Le mosaïcisme génomique :** implique un changement de la séquence ou de la structure du chromosome (mutations). Selon le type cellulaire, on parle de :

- Mosaïcisme somatique : la mutation est présente dans certaines cellules somatiques, aucun risque de transmission et la sévérité de la maladie dépend du pourcentage de cellules porteuses et/ou le type cellulaire qui exprime le gène touché.

- Mosaïcisme germinal ou gonadique : la mutation est présente dans certaines cellules germinales, il existe donc un risque de transmission de l'affection proportionnel au pourcentage des cellules porteuses). En génétique humaine, une mosaïque germinale apparaît comme la récurrence de la

meme mutation dominante ou liée au chromosome X chez deux enfants, alors qu'aucun des deux parents ne semble porteur de cette mutation après génotypage

b- Le mosaïcisme fonctionnel : Il est lié au phénomène de Lyonisation (inactivation du chromosome X, corpuscule de Barr)

Toutes les femmes sont des mosaiques fonctionnelles concernant les gènes portés par les chromosomes X, c'est à dire un seul des deux gènes s'exprime selon le chromosome X inactivé.

Dès les premières semaines du développement, l'un des chromosomes X est inactivé dans chaque cellule de l'embryon féminin. Le choix du chm X étant aléatoire, conduit à un mosaïcisme cellulaire avec en théorie 50% de cellules avec l'X d'origine paternelle inactivé et 50% de cellules avec l'X d'origine maternelle inactivé.

On peut observer chez une minorité de femmes , 95% voir la totalité des cellules porteuses du même chromosome inactivé. On parle de biais complet du chromosome X. Le biais de l'X peut influencer favorablement (inactivation de l'X porteur de l'allèle muté) ou défavorablement (inactivation de l'X porteur de l'allèle sain) l'expression d'une maladie due à la mutation d'un gène lié à l'X.

Par ailleurs, les femmes hétérozygotes peuvent ainsi survivre à des pathologies dominantes liées à l'X. L'expression et la sévérité de la maladie est fonction de la proportion de cellules porteuses de l'X inactivé (porteur de l'allèle sain ou muté)

2.3 Mode dominant/recessif

La dominance et la recessivité sont des notions fondamentales pour comprendre l'hérédité monogénique

Elles définissent les relations entre les deux allèles situés au même locus sur les chromosomes homologues (paternel et maternel) et impliquent des mutations de perte de fonction ou de gain de fonction et se caractérisent par un déséquilibre quantitatif.

*** Déséquilibre quantitatif**

Dans le cas d'une mutation perte de fonction, il faut distinguer les allèles amorphes ou nuls de allèles hypomorphes.

Les allèles amorphes ou nuls sont des allèles caractérisés par une perte totale de l'expression ou qui synthétisent des protéines totalement inactives; tandis que les allèles hypomorphes sont caractérisés par une perte partielle de l'expression ou la synthèse des protéines.

Des mutations non sens ou par décalage de cadre de lecture, produisent des ARNm anormaux, censés donner des protéines tronquées, mais subissent à la place une dégradation mediée par le non

sens (NMD). Le NMD se produit lorsque la machine cellulaire reconnaît un codon stop prématûré. La dégradation de l'ARNm mutant réduit de moitié la synthèse normale de la protéine ce qui est suffisant pour provoquer le phénotype pathologique.

Cette situation dans laquelle le produit d'un seul allele est synthétisé en quantité insuffisante pour permettre le fonctionnement normal de la cellule est dite **haploinsuffisance**.

Les bases moléculaires des maladies haploinsuffisantes impliquent l'alteration de la dose génique (réduction de la dose génique) ou la perturbation de l'homeostasie cellulaire par une protéine anormale (effet négatif dominant)

Les protéines tronquées produites par des mutations perte de fonction peuvent être non fonctionnelles, mais si la protéine tronquée, interfère avec la fonction normale, on parle d'une mutation négative dominante (souvent des mutations faux sens sont à l'origine de cet effet) chez les hétérozygotes.

Dans ce cas l'allele dominant est dit antimorphe. Ces mutations entraînent généralement des modifications conformationnelles, et affectent les protéines qui s'assemblent en hom ou heterodimères.

Les maladies causées par une mutation par perte de fonction sont généralement des maladies récessives (nécessitent deux alleles mutés pour s'exprimer), mais aussi des maladies dominantes dans le cas de haploinsuffisance.

- Un excès d'activité ou quantité de la protéine peut être causé soit par une duplication du gène (ou des chromosomes) soit par des mutations gain de fonction.

Toutefois, dans le cas d'une mutation gain de fonction, il faut distinguer les alleles hypermorphes qui sont responsables d'une surexpression de la protéine ou produisent des formes hyperactives de la protéine; des alleles neophormes qui produisent une protéine nouvelle anormale dont l'activité est complètement différente de la forme sauvage (acquisition d'une fonction nouvelle).

L'expression inappropriée du produit normal du gène peut se manifester aussi bien par une sur-expression que par une expression au mauvais moment ou au mauvais endroit. Ces mutations surviennent généralement dans des régions régulatrices, aboutissant ainsi à une modification du profil d'expression).

* Inactivation en deux temps de Knudson

L'hypothèse de Knudson ou hypothèse des deux coups, repose sur l'idée qu'un seul gène est mis en jeu dans le retinoblastome, et que c'est le même dans la forme héréditaire et la forme non héréditaire.

Chez un individu normal, la seule inactivation de l'un des deux alleles ne conduit pas à l'apparition de la tumeur.

En revanche chez un individu ayant hérité d'un allele muté (predisposition génétique), dans 90% des cas une mutation somatique se produit sur l'autre allele conduisant à une prolifération excessive et à l'apparition de la tumeur.

Il est possible que chez les individus où s'est produite l'inactivation sporadique du 1er allele, se produise l'inactivation du 2ème allele donnant lieu au retinoblastome;

Cette hypothèse peut être généralisée à tous les cancers, et suggère que la plupart des gènes suppresseurs de tumeurs nécessitent que les deux allèles soient inactivés, soit par des mutations, soit par un silençage épigénétique, pour provoquer un changement phénotypique. Un premier coup (qu'il soit germinal ou somatique) ne suffit pas à déclencher la tumeur, un deuxième coup est nécessaire pour que la tumeur survienne. Ce deuxième événement se produit toujours dans une cellule somatique.

Les maladies autosomiques dominantes sont des affections peu ou pas compatibles avec la procréation, causées par des mutations dites dominantes; un seul allele est donc suffisant pour que la maladie s'exprime (l'hétérozygote est malade) puisque l'allele normal ne peut compenser les conséquences de l'allele muté.

Beaucoup de maladies autosomiques dominantes surviennent de manière sporadique (pas d'autres cas familiaux) et s'expliquent donc par :

- Des mutations *de novo*.
- Mosaïcisme germinal (mutation cantonnée à la lignée germinale et touchant une fraction des gamètes), et donc risque de récurrence en cas de nouvelles grossesses du couple
- Pénétrance incomplète de l'allèle muté: Dans certaines maladies, les individus porteurs de la mutation dominante peuvent ne présenter aucun signe de l'affection, mais peuvent la transmettre à leur descendance. La pénétrance d'un allele morbide est définie par le rapport du nombre d'hétérozygotes malades/nombre d'homozygotes total
- Mutations dynamiques : expansion nucléotidique (augmentation du nombre de répétitions d'une séquence, le plus souvent tri-nucléotidique, au cours de la méiose). Le caractère délétère étant proportionnel à la taille de l'expansion: les symptômes apparaissent plus sévères et de survenue plus précoce proportionnellement à l'augmentation du nombre de répétitions (anticipation génétique)

2.4 Empreinte parentale

Le génome contient des régions définies au niveau de certains chromosomes, où seule l'allèle maternel ou paternel est exprimé. Ce mécanisme physiologique qui conduit à l'inactivation de l'un des deux allèles parentaux de certains gènes est appelé empreinte parentale:

- certains gènes sont toujours exprimés à partir de l'allèle paternel (**empreinte maternelle**)
- alors que d'autres gènes s'expriment à partir de l'allèle maternel (**empreinte paternelle**) .

Il faut savoir que dans une même région soumise à empreinte parentale, tous les gènes ne sont pas soumis à la même empreinte parentale

L'empreinte parentale a lieu au cours de la gamétogénèse; elle est donc refaite avant chaque fécondation.

Lorsqu'un homme transmet un gène soumis à empreinte paternelle, ce gène sera inactif quelque soit le sexe de l'enfant; S'il est transmis par son fils, il continuera à être inactif, S'il est transmis par sa fille, il sera à nouveau actif, puisque l'empreinte sera reconfigurée selon le sexe.

De même lorsqu'une femme transmet un gène soumis à empreinte maternelle, ce gène sera inactif quelque soit le sexe de l'enfant; S'il est transmis par sa fille, il continuera à être inactif, S'il est transmis par son fils, il sera à nouveau actif, puisque l'empreinte sera reconfigurée selon le sexe.

* **Empreinte parentale et maladie génétique:** Le gène soumis à empreinte parentale étant haploïde fonctionnel, l'allèle muté s'exprimera que s'il n'est pas soumis à l'empreinte

En fonction de l'origine du chromosome portant l'allèle muté, la conséquence sur le phénotype sera variable.

Les maladies causées par un gène soumis à empreinte maternelle sont transmises exclusivement par le père; tandis que les maladies causées par un gène soumis à empreinte paternelle sont transmises exclusivement par la mère.

Exemples : Syndromes de Prader Willi (SPW) et d'Angelman (SA):

La région 15q11.2q13 (4 à 5 millions de bases): comporte des gènes soumis à empreinte parentale (responsables de maladies génétiques : syndromes des gènes contigus):

- les gènes soumis à empreinte paternelle favorisent l'expression du SA
- les gènes soumis à empreinte maternelle favorisent l'expression du SPW

L'empreinte parentale n'est néanmoins pas responsable de ces deux syndromes. Des mutations sont responsables des deux syndromes:

- Déletion 15q11.2q13
- DUP (disomie uniparentale)

- Anomalie de l'empreinte génomique (mutation du centre d'empreinte)
- Translocation équilibrée

Dans le cas de mutations *de novo* ou de DUP, le risque de récurrence est très faible. Les translocations et les défauts de l'empreinte parentale sont en revanche des situations de risque élevé de récurrence (anomalies héritées).

2.5 Empreinte parentale et disomie uniparentale

On appelle disomie uniparentale (DUP), les situations dans lesquelles les deux chromosomes d'une même paire chromosomique sont hérités du même parent (par opposition à la situation habituelle où dans chaque paire, un chromosome est reçu du père et un de la mère).

Les DUP ont été observées pour presque toutes les paires chromosomiques, mais seules certaines disomies sont associées à des manifestations cliniques qui résultent d'un déséquilibre d'expression de gènes soumis à empreinte parentale.

En effet, en cas de DUP, les deux chromosomes sont porteurs de la même empreinte puisqu'ils sont transmis par le même parent. Par conséquent, seuls les gènes normalement exprimés par l'allèle transmis par ce parent pourront s'exprimer, les gènes exprimés à partir du chromosome transmis par le parent de sexe opposé seront silencieux.

Cela revient donc au même qu'une délétion chromosomique sur le plan fonctionnel