

Étiologies
congénitales :
(1^{ère} partie)



Génétiques 101

Terry Broda
Infirmière praticienne, CDDN
1^{ère} octobre 2014

Définitions



- Maladie congénitale** : présente à la naissance
- Condition génétique** : résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes
- Maladie héréditaire** : maladie génétique

*Pas obligatoirement contradictoires : certaines maladies génétiques sont congénitales & d'autres ne le sont pas (cancer), certaines maladies génétiques sont héréditaires (FXS) et d'autres ne le sont pas (DS, etc).

Source: <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>

www.solution-s.ca



Chaque année, des dizaines de nouvelles étiologies génétiques sont identifiées pour expliquer la DI.

- En 1996, Opitz et al. (1996) rapportaient plus de 750 étiologies différentes expliquant la DI.
- Les désordres génétiques expliqueraient 33% - 50 % des DI!

www.solution-s.ca

Bref rappel des principes de base de la génétique humaine



- Chaque cellule du corps humain est constituée d'un noyau.
- Chaque noyau est constitué de chromosomes.
- Les chromosomes sont constitués d'une double chaîne d'ADN contenant toutes les informations génétiques.
- Le gène représente un segment d'ADN avec une information génétique pour la fabrication de protéines.

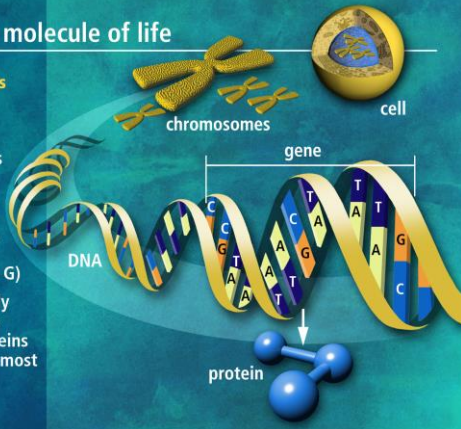
www.solution-s.ca

DNA the molecule of life

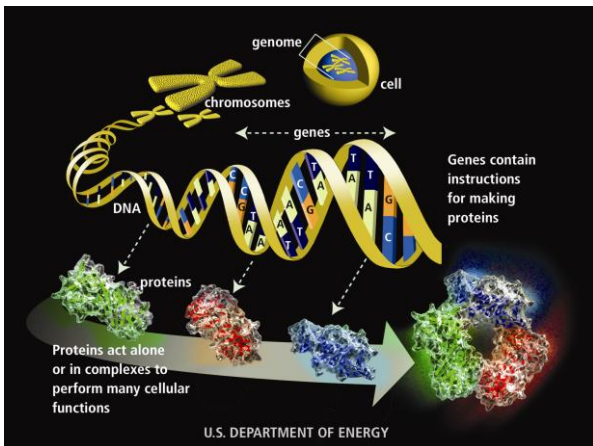
Trillions of cells

Each cell:

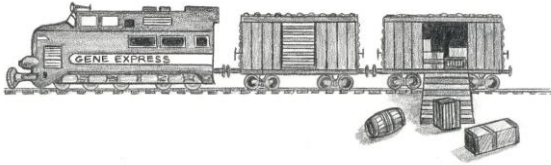
- 46 human chromosomes
- 2 meters of DNA
- 3 billion DNA subunits (the bases: A, T, C, G)
- Approximately 30,000 genes code for proteins that perform most life functions



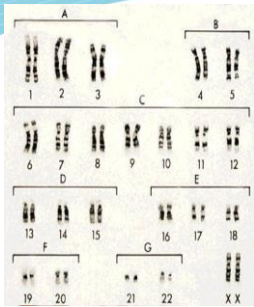
VGC 01-005



Gènes?

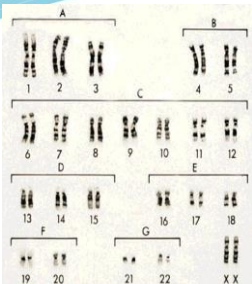


Chromosomes



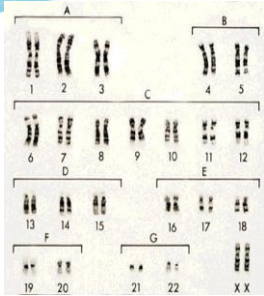
- 46 chromosomes organisés en 23 paires.
- Ces chromosomes contiennent un code génétique particulier sous forme de gènes :
 - 50 % sont hérités du père
 - et 50 % de la mère

Chromosomes (suite)



- Pour les deux sexes, 22 de ces 23 paires de chromosomes sont de même type : on les appelle **autosomes**.
- La 23^e paire de chromosomes est appelée **chromosomes sexuels**, parce que c'est elle qui détermine le sexe d'un individu.

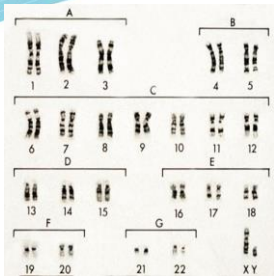
Chromosomes (suite)



Chez les femmes, les deux chromosomes sont pareils et sont appelés chromosomes X.

www.solution-s.ca

Chromosomes (suite)



- Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y.
- C'est donc le spermatozoïde de l'homme qui détermine le sexe du fœtus.

www.solution-s.ca

Constitution d'un chromosome



- Chaque chromosome a une section appelée centromère.
- La petite section au-dessus de la centromère est appelée « bras p » (« p » pour petite).
- La section en bas de la centromère est appelée « bras q » (« q » pour queue).
- Un système numérique permet d'identifier chacune des régions de chaque chromosome.

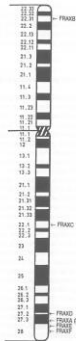


Figure 3.3 Citer mapping convention for X chromosome: Right side, both centromere and arms, and their distribution along the chromosome.

www.solution-s.ca

Désordres génétiques SOLUTIONS

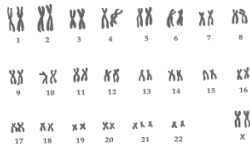
- Différentes catégories
 - **Désordres chromosomiques**
 - Désordres Mendéliens (Single-gene disorders)
 - autosomal dominant
 - autosomal récessif
 - **x récessif**
 - x dominant
 - Désordres multifactoriels

www.solution-s.ca

Désordres chromosomiques SOLUTIONS

FIGURE 2.10 • Caryotype d'un sujet atteint du syndrome de Down*

Cette illustration des chromosomes d'une fille atteinte de trisomie 21 (photos du bas, figure 2.9) montre les trois chromosomes présents à la 21^e paire.



* Figure élaborée à partir de STRICKBERGER, M.W. (1983) *Genetics*, 3^e éd., New York, MacMillan, p. 424, figure 21-20.

Cause la plus fréquente =
Aneuploïdie : un nombre
anormal de chromosomes
(+ ou -).

- Monosomie (plutôt rare; ex. : syndrome de Turner (45X0)).
- Trisomie (ex. : Down, 13, 18, Klinefelter (XXY)).

www.solution-s.ca

Désordres chromosomiques SOLUTIONS

- Peut affecter un ou plusieurs gènes.
- Cette condition explique plus de la moitié des fausses couches survenant au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

www.solution-s.ca

SD : Trisomie

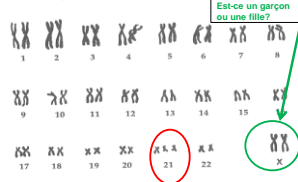


Trisomie 21 :

Trois copies du chromosome 21 au lieu de deux copies (une de chaque parent).

FIGURE 2.10 : Caryotype d'un sujet atteint du syndrome de Down*

Cette illustration des chromosomes d'une fille atteinte de trisomie 21 (photos du bas, figure 2.9) montre les trois chromosomes présents à la 21^e paire.



* Figure élaborée à partir de STRICKBERGER, M.W. (1985) *Genetics*, 3^e éd., New York, MacMillan, p. 424, figure 21-20.

www.solution-s.ca

Vidéo

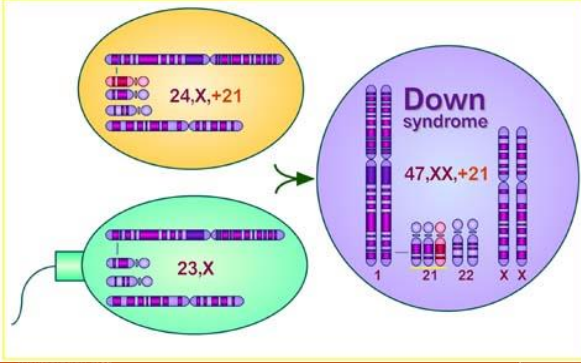


Your Genes, Your Health:

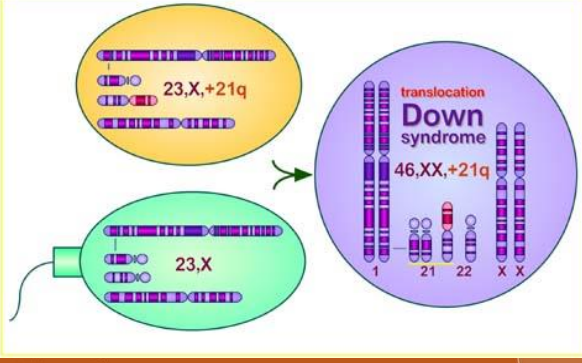
<http://www.ygyh.org/>

www.solution-s.ca

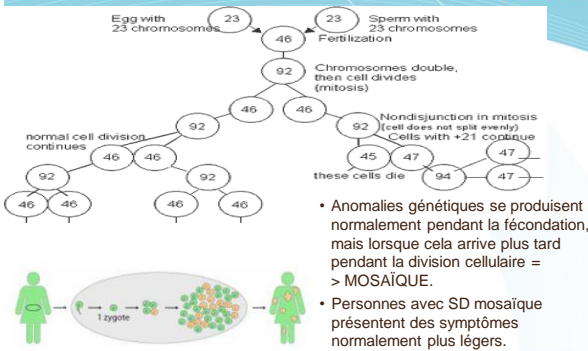
SD : Trisomie (suite)



SD : Translocation



SD : Mosaïque



- Anomalies génétiques se produisent normalement pendant la fécondation, mais lorsque cela arrive plus tard pendant la division cellulaire = > MOSAÏQUE.
- Personnes avec SD mosaïque présentent des symptômes normalement plus légers.

www.solution-s.ca

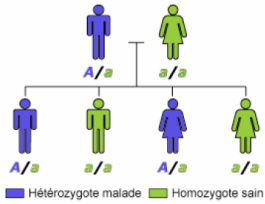
Désordres chromosomiques



- Les femmes âgées de plus de 35 ans présenteraient un risque plus élevé d'avoir un enfant présentant un désordre chromosomique.
- Un caryotype permet de diagnostiquer cette condition.

www.solution-s.ca

Désordres mendéliens – Autosomique dominante



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%

- La présence d'une mutation sur une des deux copies du gène est suffisante pour développer la pathologie. (ex. Huntington)
- La prévalence est équivalente chez l'homme et la femme.

www.solution-s.ca

Désordres mendéliens – Autosomique dominante

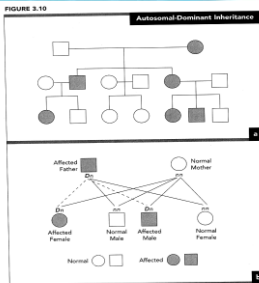


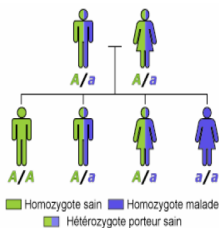
FIGURE 3-10 Autosomal Dominant Inheritance

Autosomal dominant family pedigrees. (A) An autosomal-dominant inherited condition. An affected person has a single, dominant (D) gene that causes the condition. With each pregnancy, for each gene, there is a 50% chance of passing on the dominant gene for the condition and a 50% chance of passing on the normal (d) gene, which would not cause the condition to be present.

- L'enfant qui hérite de la mutation génétique pathologique développera la pathologie (Ex. XXXX).
- L'enfant qui n'hérite pas du gène pathologique ne peut pas le transmettre à ses descendants.
- Attention à l'âge avancé du père.

www.solution-s.ca

Désordres mendéliens – Autosomique récessive

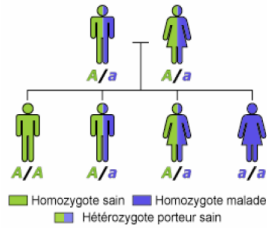


A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

- (ex.PCU)

www.solution-s.ca

Désordres mendéliens – Autosomique récessive

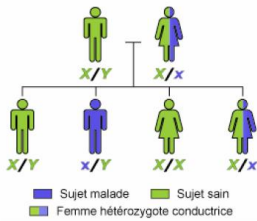


- Le porteur n'a pas à présenter la condition pathologique, mais quand 2 porteurs d'une même mutation se reproduisent, l'enfant a :
 - 50% des chances d'être porteur sans présenter la patho.
 - 25% des chances de ne pas présenter la patho et de ne pas en être porteur.

A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

www.solution-s.ca

Désordres mendéliens – transmission X récessif

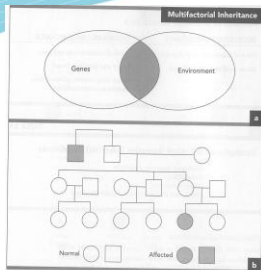


- (ex. X fragile, Lesch-Nyhan, Hunter)
- Mutation du chromosome X
 - Une femme porteuse a 50% des chances de transmettre la mutation pathologique du gène à son fils (sera atteint) et à sa fille (porteuse ou atteinte à un plus faible degré).
 - Hommes plus atteints étant donné qu'ils ne possèdent qu'un chromosome X.
 - Cette condition explique en partie pourquoi il y a plus d'hommes qui présentent une DI.

A chaque grossesse, le risque :
 - qu'un garçon soit malade est de 50%
 - qu'une fille soit conductrice est de 50%

www.solution-s.ca

Désordres multifactoriels



- Causes multifactorielles.
- Prédisposition génétique qui se développe seulement dans certaines conditions environnementales.
- Par exemple : cancer, maladie cardiaque, spina bifida...

(a) Multifactorial conditions occur as a result of genetic and environmental factors combining as represented by the area in which the two areas overlap. (b) Family pedigree of multifactorial inheritance. Multifactorial conditions may occur in families but they do not demonstrate the characteristic patterns of inheritance seen with single-gene conditions.

www.solution-s.ca

Une mutation génétique, c'est quoi au juste?



Lorsqu'une ou les deux copies d'un gène spécifique présentent une modification de son ADN qui altère son fonctionnement

- Délétion ou microdélétion
- Duplication
- Insertion
- Inversion

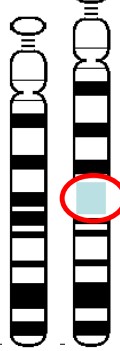
www.solution-s.ca

DUPLICATION



www.solution-s.ca

INSERTION



www.solution-s.ca

INVERSION

SOLUTION-S

www.solution-s.ca

DÉLÉTION

SOLUTION-S

www.solution-s.ca


Le concept de l’empreinte parentale SOLUTION-S

L’expression de la condition pathologique va dépendre de la provenance du gène pathologique, soit du père ou de la mère.

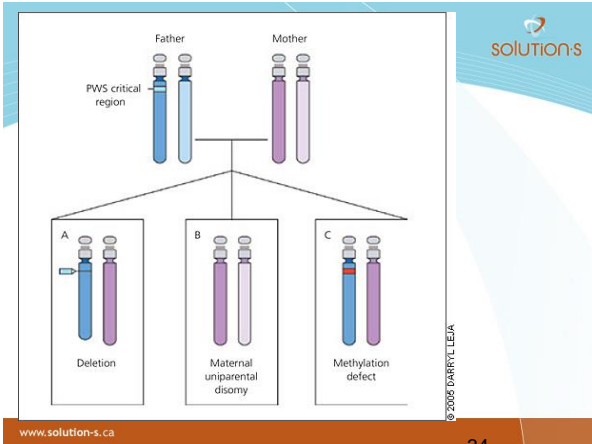
Ex. : Syndrome de Prader-Willi vs d’Angelman

Le **Syndrome de PW** est causé par une délétion sur le chromosome 15 hérité du père (ou plus rarement 2 copies provenant de la mère).

Le **Syndrome d’Angelman** est causé par une délétion de la même région du chromosome 15, mais la mutation est héritée de la mère (ou plus rarement 2 copies provenant du père).

www.solution-s.ca



Les tests génétiques

- 1) Le caryotype
- 2) Le test FISH

www.solution-s.ca

Définition de caryotype

Le Petit Larousse :

Représentation photographique des chromosomes d'une cellule dans leur état de condensation maximum, réunis par paires d'exemplaires identiques et classés par dimension

© Larousse/HER, 1999

www.solution-s.ca

Caryotype

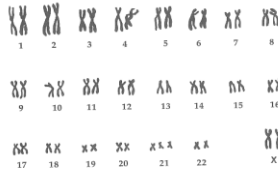


www.solution-s.ca

Le caryotype

FIGURE 2.10 : Caryotype d'un sujet atteint du syndrome de Down*

Cette illustration des chromosomes d'une fillette affectée de trisomie 21 (photos du bas, figure 2.9) montre les trois chromosomes présents à la 21^e paire.

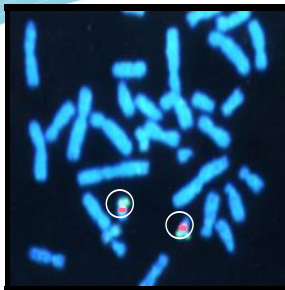


* Figure élaborée à partir de STRICKBERGER, M.W. (1985) *Genetics*, 3^e éd., New York, MacMillan, p. 424, figure 21-20.

- Le caryotype permet d'identifier des désordres cytogénétiques.
- Depuis 1960, permet le diagnostic de plusieurs désordres génétiques (Down, Klinefelter, ...).

www.solution-s.ca

Test de FISH



- FISH = *Fluorescent In Situ Hybridization*
- Marqueur moléculaire qui permet de repérer (et de rendre fluorescent) un gène spécifique
- Particulièrement efficace pour la mise en évidence de microdélétion.

www.solution-s.ca

Profils particuliers – Génétique 101



- Phénotype **physique**
- Phénotype **comportemental**
- Phénotype **médical**
- Phénotype **cognitif**

www.solution-s.ca

Profils particuliers – Génétique 101 Distinction entre génotype et phénotype



- **Génotype** : ensemble des gènes d'un individu, du point de vue des caractéristiques de leurs allèles.
(par opposition à phénotype)
- **Phénotype** : ensemble des caractères apparents (morphologiques, chimiques, etc.) d'un organisme, d'une cellule, résultant de l'expression du génotype et de l'influence du milieu.
(par opposition à génotype)

Par exemple : caractéristiques physiques

© Le Petit Larousse Larousse (1999)

www.solution-s.ca

Phénotype comportemental



- 1972 : William Nyhan propose pour la première fois la notion de **phénotype comportemental**.
- **Définition (Dykens, 1995) :**
La probabilité élevée que les individus présentant un syndrome génétique donné manifestent certaines séquelles comportementales ou développementales comparativement aux individus ne présentant pas ce syndrome.

www.solution-s.ca

Génétique 101



Attention à la généralisation hâtive!

- Des variabilités importantes, tant sur le plan médical que physique, cognitif et comportemental, sont observées entre deux individus présentant un même syndrome génétique.
- Chaque individu a ses spécificités propres.

www.solution-s.ca

Pourquoi devriez-vous tester?



- Problèmes médicaux et psychiatriques comorbides
- Stratégies comportementales
- Stratégies d'éducation
- Considérations psychosociales
- Encadrement et soutien parental
- Interventions pour prévenir séquelles
- Risques futurs pour les familles

www.solution-s.ca

La génétique au service d'une compréhension accrue de la DI



- **A** : Étiologie génétique
- **B** : Profil particulier pour chacun de ces syndromes : médical, physique, cognitif, comportemental
- **A + B** = interventions plus adaptées
- Dans certains cas, une identification précoce peut permettre d'éviter le développement de déficits. (ex. : phénylcétonurie)

www.solution-s.ca

