

DFGSM 2-3
Médecine



Génétique médicale

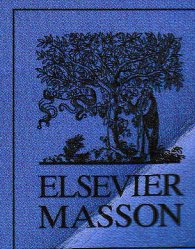
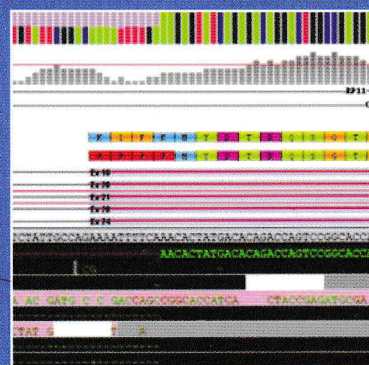
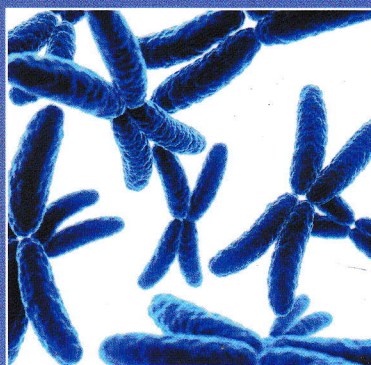
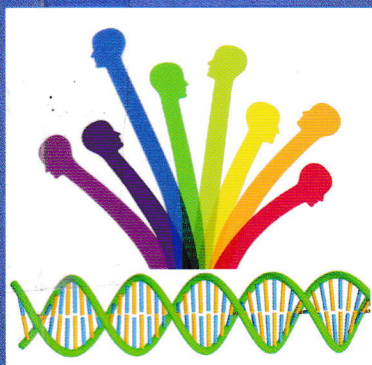
Enseignement thématique

Le cours
QCM corrigés



**Collège National
des Enseignants
et Praticiens
de Génétique Médicale**

Coordonné par
Martin Krahn
Damien Sanlaville



Génétique médicale

Enseignement thématique

L'OUVRAGE

Conforme au programme du Diplôme de formation générale en sciences médicales (DFGSM 2-3), cet ouvrage apporte les connaissances fondamentales en génétique médicale.

Après une introduction détaillée sur l'architecture et la fonction du génome humain, l'ouvrage s'articule autour de 4 grands axes :

- **génétique formelle** ;
- **génétique chromosomique** ;
- **génétique moléculaire** ;
- **génétique et pratique médicale**.

La dernière partie est consacrée aux maladies génétiques qui sont au programme des ECN.

Les 30 chapitres proposent un panorama complet de la discipline à travers des contenus homogènes pour les étudiants. Le propos est clair et didactique, étayé de plus de **120 schémas, illustrations et tableaux**. Le cours est complété par une dizaine de QCM à la fin de chaque chapitre, corrigés en fin d'ouvrage, permettant de tester ses connaissances.

Des **compléments numériques** donnent accès à de nombreux schémas et illustrations supplémentaires, ainsi qu'à deux textes sur le conseil génétique.

LE PUBLIC

Ce livre s'adresse tout particulièrement aux **étudiants de DFGSM2-3 Médecine**, aux **étudiants en maïeutique ou en pharmacie** et aux **étudiants en Licence et Master de biologie et/ou génétique**. Il intéresse les sages-femmes, infirmières et futurs conseillers en génétique, ainsi que les praticiens spécialisés en pédiatrie, obstétrique et médecine fœtale.

LES AUTEURS

Élaboré sous l'égide du **Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale**, cet ouvrage a été coordonné par Martin Krahm et Damien Sanlaville. Il est le fruit du travail collectif de plus de 40 professeurs et praticiens, exerçant tous leurs activités médicales, d'enseignement ou de recherches dans le domaine de la génétique clinique, chromosomique ou moléculaire.

Retrouvez tous nos ouvrages sur
www.elsevier-masson.fr

ISBN 978-2-294-74521-8



Sommaire

Remerciements.....	V
Liste des collaborateurs	VII
Préface.....	XI
Avant-propos	XV
Abréviations.....	XXV
Table des compléments en ligne.....	XXIX

Partie I

Introduction à la génétique médicale	1
---	----------

Chapitre 1

L'architecture du génome	3
Introduction	4
Morphologie des chromosomes et architecture du génome	5
ADN « satellite » et « isochores »	6
Séquences répétées et séquences spécifiques	6
ADN répété et concentré dans des régions chromosomiques.	6
ADN répété et dispersé dans le génome	7
ADN spécifique : 40 % du génome est constitué d'ADN spécifique dont 5 % de séquences codantes.	8
Duplications segmentaires (<i>low copy repeats</i>).....	8
Définition et rôle dans l'évolution	8
Implication des DS en pathologie et dans la diversité humaine.....	9
Conclusion.....	10

Chapitre 2

Structure et fonction du génome humain : particularité des chromosomes sexuels, inactivation du chromosome X.....	13
Introduction	14
Généralités sur les chromosomes sexuels.....	14
Structure des chromosomes sexuels	14
Origine et évolution des gonosomes.....	14
Structure des chromosomes X et Y humains	15
Particularités du chromosome X	15
Particularités du chromosome Y.....	15
Inactivation du chromosome X.....	16

L'inactivation de l'X : un exemple éloquent de régulation épigénétique.....	16
Mise en évidence du chromosome X inactif.....	17
Anomalies de structure du chromosome X	18
Pathologie des chromosomes sexuels	18
Anomalies de nombre des gonosomes.....	18
Anomalies de structure des gonosomes.....	20
► Liste des compléments en ligne.....	24

Chapitre 3

Structure et fonction du génome humain.....	25
Le projet « Génome humain ».....	26
Carte génétique	26
Carte physique	27
Séquençage du génome.....	28
Projet HapMap.....	28
Projet 1 000 génomes	28
Conclusion.....	29
ADN codant et non codant dans le génome humain.....	29
Les gènes codant pour des protéines.....	29
Les gènes transcrits en ARN non codants.....	30
Éléments régulateurs à distance des séquences transcrites....	31
Répertoire des éléments fonctionnels dans le génome humain.....	31
Perspectives.....	32
Polymorphisme du génome humain	33
Variants d'un nucléotide (SNV, pour <i>single nucleotide variant</i>)	34
Microsatellites.....	35
Variants de nombre de copies (CNV, pour <i>copy number variation</i>)	35
► Liste des compléments en ligne.....	38

Partie II

Génétique formelle	39
---------------------------------	-----------

Chapitre 4

Hérédité monogénique et mosaïcisme	41
Introduction	42
Généralités	42

Définition.....	42
Notions fondamentales.....	42
La dominance et la récessivité des allèles.....	42
L'arbre généalogique.....	42
Hérédité autosomique dominante.....	42
Définition.....	42
Caractéristiques généalogiques des maladies AD.....	43
Exemples de maladie AD.....	43
Particularités de l'hérédité AD.....	44
Mécanismes de la dominance.....	44
Hérédité autosomique récessive.....	44
Définition.....	44
Caractéristiques généalogiques des maladies AR.....	44
Risque de récurrence.....	45
Exemples de maladie AR.....	45
Particularités de l'hérédité AR.....	45
Hérédité liée au chromosome X.....	45
Hérédité récessive liée à l'X (RLX).....	45
Hérédité dominante liée à l'X (DLX).....	46
Mosaïcisme.....	47

Chapitre 5

Génétique des populations.....	49
Introduction.....	50
Fréquences alléliques et estimation de leurs proportions à partir des génotypes.....	50
La loi de Hardy-Weinberg.....	50
Application de la loi de Hardy-Weinberg à l'estimation des fréquences des allèles de gènes autosomiques.....	51
Pour les maladies liées au chromosome X.....	51
Pour vérifier si la loi de Hardy-Weinberg s'applique à une population donnée pour un gène donné.....	51
Facteurs influençant les fréquences géniques – Déviations à l'équilibre de Hardy-Weinberg.....	52
Mutations.....	52
Sélection.....	52
Dérive génétique.....	52
Causes du maintien des maladies génétiques malgré la sélection dans les grandes populations.....	53
L'équilibre mutation-sélection.....	53
L'avantage sélectif des hétérozygotes.....	54
Fréquence élevée de certaines maladies très rares dans de petites populations : l'effet fondateur.....	55
Consanguinité.....	55
Calcul du coefficient de consanguinité.....	55
Consanguinité et maladie récessive autosomique.....	55
Conséquences de la consanguinité à l'échelle d'une population.....	56

Partie III

Génétique chromosomique..... 59

Chapitre 6

Cytogénétique conventionnelle : technique et principales anomalies (anomalies chromosomiques de nombre, anomalies chromosomiques de structure, anomalies des chromosomes sexuels).....	61
Introduction.....	62
Technique.....	62
Cytogénétique constitutionnelle postnatale.....	62
Cas particuliers.....	62
Cytogénétique constitutionnelle prénatale.....	63
Principales anomalies.....	64
Épidémiologie.....	64
Les anomalies de nombre (AN).....	65
Les anomalies de structure (AS).....	66
Indications.....	73
Diagnostic prénatal.....	73
Diagnostic postnatal constitutionnel.....	73
Hématologie, oncologie.....	73
Quand demander un examen en cytogénétique moléculaire?.....	74

Chapitre 7

Cytogénétique moléculaire.....	75
Introduction.....	76
Cytogénétique moléculaire, aspects techniques.....	76
L'hybridation <i>in situ</i> fluorescente ou FISH (pour fluorescence <i>in situ</i> hybridization).....	76
L'hybridation génomique comparative sur réseau d'ADN ou CGH-array.....	79
Un peu d'histoire.....	79
Principe.....	79
Une variante : les puces à SNP.....	80
Cytogénétique moléculaire, applications cliniques.....	80
La FISH.....	80
L'ACPA.....	82
ACPA et recherche clinique en pathologie constitutionnelle.....	84
Conclusion : la nouvelle cytogénétique.....	84
► Liste des compléments en ligne.....	86

Chapitre 8

Anomalies cytogénétiques et moléculaires dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides.....	89
Cytogénétique des hémopathies malignes.....	90
Techniques d'étude.....	91

Intérêt clinique de l'analyse génétique dans la prise en charge d'un patient atteint d'hémopathie maligne	91
Diagnostic : les anomalies cytogénétiques identifiées sont prises en compte pour la classification des hémopathies malignes	91
Suivi : la cytogénétique permet d'apprécier l'évolution de la maladie et l'efficacité d'un traitement (notion de maladie résiduelle)	92
Cytogénétique et classification pronostique	93
Perspectives	93
Points clés, hémopathies malignes	94
Cytogénétique des tumeurs solides	94
Techniques d'étude	95
Le caryotype	95
La FISH	95
La CGH-array	96
Cytogénétique diagnostique	96
Les tumeurs bénignes	96
Les sarcomes	96
Les carcinomes	97
Pronostic	97
Les carcinomes	97
Le neuroblastome	98
Médecine personnalisée	98
Amplification de <i>HER2</i>	98
Remaniement de <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>	98
<i>FGFR1</i>	98
Autres	98
Points clés, tumeurs solides	98
Conclusion générale	99

Partie IV

Génétique moléculaire..... 101

Chapitre 9

Anomalies génétiques à l'échelle du gène	103
Les différents types de mutations	104
Substitution nucléotidique	104
Petites délétions ou insertions	104
Grandes délétions, duplications ou inversions	104
Expansion des triplets	105
Mécanismes rares (insertions, conversions géniques, anomalies chromosomiques)	105
Mutations <i>de novo</i> , mosaïques germinales et mosaïques somatiques	106
Conséquences des mutations	107
Perte de fonction	107
Gain de fonction	111
Le gain et la perte de fonction du même gène induisent des phénotypes différents	112

Unicité ou diversité des mutations	112
Mutation unique	112
Mutations prépondérantes	112
Mutations hétérogènes	112
Interprétation des variations identifiées	113
Conclusion	114
L'essentiel de la question	114
► Liste des compléments en ligne	116

Chapitre 10

Principales techniques d'analyse des anomalies génétiques à l'échelle du gène

Techniques d'analyse des acides nucléiques : les outils de base	118
Extraction des acides nucléiques	118
Les enzymes de restriction	119
Les polymérases	119
L'électrophorèse	120
Le Southern blot	120
Le Northern blot	121
PCR, RT-PCR	121
La PCR en temps réel : application de la PCR à l'analyse quantitative	122
Séquençage par méthode de Sanger	124
Pyroséquençage	124
Application à l'analyse moléculaire : l'identification des mutations	126
Méthodes d'identification des mutations ponctuelles	126
Méthodes d'identification des grands réarrangements géniques	128
► Complément en ligne	131

Chapitre 11

Le séquençage de nouvelle génération : principe, applications en diagnostic et perspectives

Introduction	134
Principe du séquençage de nouvelle génération	134
Principales étapes du processus de séquençage de nouvelle génération permettant la génération de données de séquençage	134
Principales étapes d'analyse associées au séquençage de nouvelle génération	135
Principales stratégies du séquençage de nouvelle génération	137
Principaux domaines d'application du séquençage de nouvelle génération en génétique médicale	138
Analyse ciblée d'un ensemble de gènes (approche « panel de gènes »)	138
Séquençage de l'exome	139
Séquençage du génome	140
Séquençage à très haut niveau de profondeur de lecture ...	140
Perspectives	141
► Liste des compléments en ligne	143