



CENTRE DE REFERENCE

Anomalies du développement  
et syndromes malformatifs



CHU ROBERT DEBRE  
DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE

# P2: cours optionnel de génétique humaine

## Conseil Génétique (2e partie)

Alain Verloes

# Fréquence d'un gène ds la population

- Fréquence d'un allèle
  - 2 allèles par personne (= génotype)
  - $\Sigma$  des fréquences des différents allèles = 1
  - Attention : f du **génotype** (Aa)  $\neq$  f de l'**allèle** (A)
- Définition de l'allèle : dépend du contexte
  - **Phénotypique** : normal (A) vs. pathologique (B)
    - Homozygote sain : AA
    - Hétérozygote : AB
    - Homozygote malade : BB
  - **Moléculaire**: séquence ADN identique (A = séquence normale; B, C, D... = variants normaux **ou** pathologiques)
    - Homozygote AA
    - Hétérozygote (simple) AB, AC, AD...
    - Hétérozygote **composite** : BC, BD...
    - Homozygote: AA, BB, CC, DD...

# Loi de Hardy-Weinberg

- Soit 2 allèles  $A$  et  $a$  dans une population

- allèle  $A$  de fréquence  $p$
- Allèle  $a$  de fréquence  $q$
- $p + q = 1$
- Distribution

$$[AA] = p^2$$

$$[Aa] = 2 pq$$

$$[aa] = q^2$$

$$\text{Si } (q \ll p) \quad 2 pq \approx 2q$$

- Pour 3 allèles  $A$ ,  $a$  et  $b$  de fréquences  $p$ ,  $q$ ,  $r$

- $p + q + r = 1$

$$[AA] = p^2$$

$$[aa] = q^2$$

$$[bb] = r^2$$

$$[Aa] = 2pq$$

$$[Ab] = 2pr$$

$$[ab] = 2qr$$

- Application : fréquence des hétérozygotes

# Contraintes de la loi de HW

- La loi s'applique si les unions sont au hasard (panmixie)
- HW est en défaut si
  - Mariage assortatif
    - Positif: choix préférentiel d'un phénotype
    - Négatif: rejet préférentiel d'un phénotype
  - Consanguinité

# Application de HW: fréquence des porteurs

- Mucoviscidose : fr des malades =  $1/2000$ 
  - Homoz. malades [bb]
    - $q^2 = 1/2000$
  - Fr de l'allèle malade
    - $q = \sqrt{1/2000} \approx 1/45 \rightarrow p = 44/45$
  - Homozygotes normaux
    - $p^2 = (44/45)^2$
  - Hétérozygotes
    - $2pq = 2 \times 1/45 \times 44/45 \approx 1/23$
    - NB:  $q \ll p : 2pq \approx 2q$

# HW : maladies liées à l'X

- Daltonisme : 1 homme / 30
  - Fr de l'allèle malade [b]
    - $q = 1/30 \rightarrow p = 29/30$
- Femmes
  - Homoz. normales
    - $(29/30)^2$
  - Homozygotes atteintes
    - $(1/30)^2 = 1/900$
  - Conductrices
    - $2pq \approx 2q = 1/15$



## Si HW semble pris en défaut ds une population

- La sélection a lieu avant le moment du recensement
  - Morts in utéro / avant recensement
- Mariages assortatifs (pour le caractère étudié)
  - Conjoint non sélectionné au hasard
- Consanguinité élevée
  - La fréquence des malades  $> p^2$
- Stratification
  - Population formée de 2 sous-populations qui ne se mélangent pas/peu entre elles

# Modification de la fréquence d'un gène

- **Augmentation**
  - Nouvelles mutations
  - Sélection naturelle en faveur des hétérozygotes
- **Diminution**
  - Sélection contre les malades → absence de descendance
    - AD : rôle majeur:
      - la majorité des allèles sont portés par des sujets malades
    - AR, XLR : rôle mineur :
      - la majorité des allèles sont portés par des sujets sains
      - → persistance d'allèles pathogènes sur de nombreuses générations
- **Variations hors sélection**
  - Mélange de populations différentes : immigration
  - Hasard: dérive génétique ds une petite population

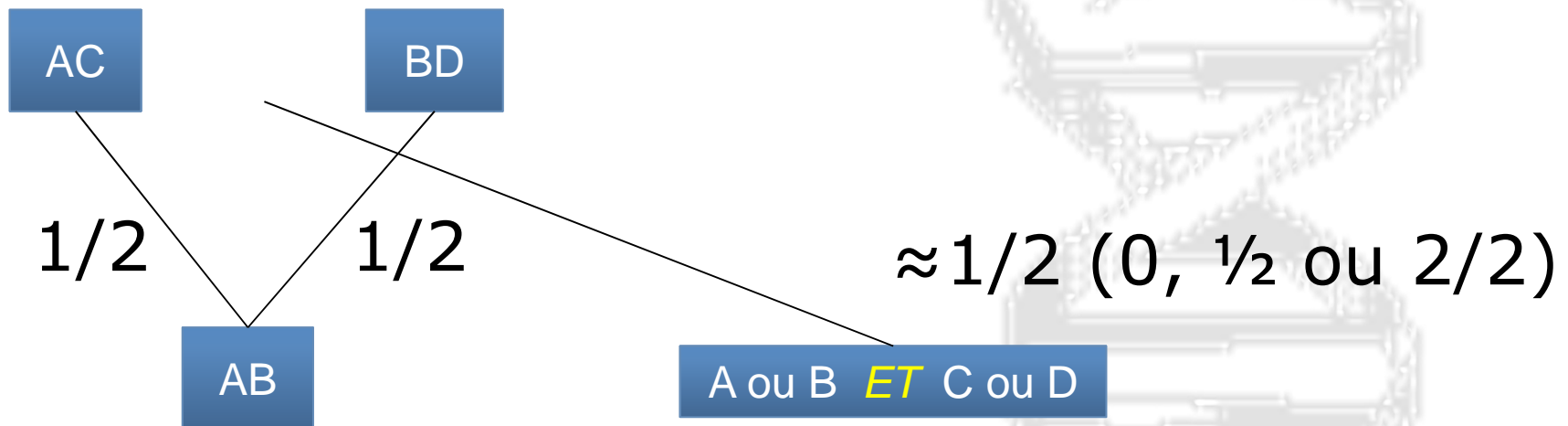


# Population avec allèle inhabituellement fréquent

- Sélection naturelle favorable aux hétérozygotes
  - Hb S en Afrique sub-saharienne
  - Thalassémies en Asie et région méditerranéenne
  - Un effet mineur (1% d'avantage) suffit à maintenir une fréquence élevée
- Effet fondateur (isolats)
  - Historique: Finlande
    - 2 vagues de peuplement
    - Nombreuses « maladies finnoises »
    - Profil mutationnel différent (svt 1 seule mutation)
  - Emigration
    - Québec (Lac St Jean) : Steinert: leucinoïse,...
    - Toutes les îles de l'Atlantique (Porto-Rico, Açores,...)
  - Isolat + isolement socioculturel/endogamie
    - Juifs Ashkénazes: Bloom, Tay-Sachs, BRCA1...
    - Amish
    - Bédouins

# Coefficient de parenté

- Quelles proportions de gènes partagent ?
  - 1 parent et son enfant
    - $\frac{1}{2}$  exactement
  - 2 germains (= frères et/ou sœurs)
    - $\frac{1}{2}$  environ



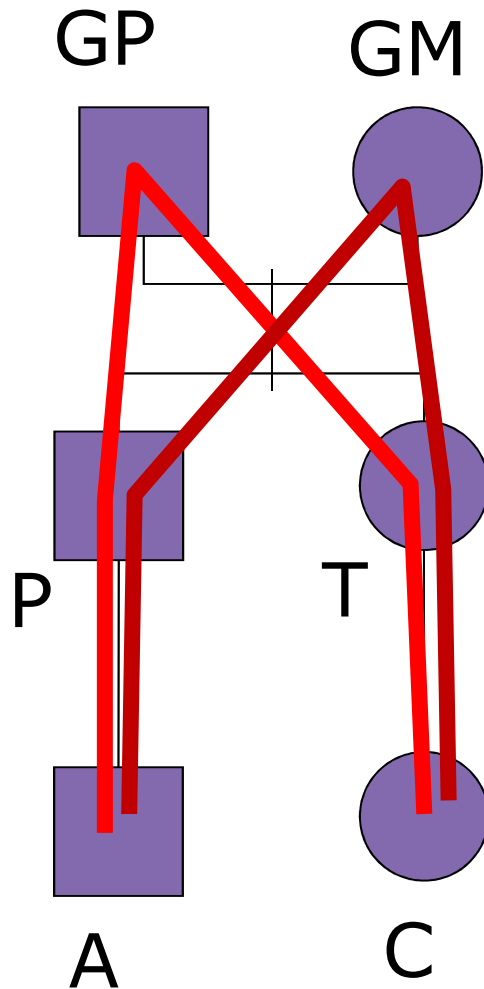
# Parenté & consanguinité

- Le coefficient de parenté **entre 2 personnes**
  - Proportion d' **allèles identiques entre 2 individus** apparentés (= ayant 1 ou plusieurs ancêtres communs)
- Le coefficient de consanguinité **d'un sujet (f)**
  - Proportion de **loci** où un individu est **homozygote par la descendance** (càd hérité d'un ancêtre commun du fait de la consanguinité des parents)
  - **$f = \frac{1}{2}$  coeff de parenté**

# Calcul du coeff de consanguinité (f)

- 1 dessiner l'arbre généalogique
  - Les 2 personnes à évaluer (X et Y)
  - Les ancêtres communs
  - Les intermédiaires
- Identifier les ancêtres communs
- Identifier chaque chemin permettant de joindre X à Y via 1 ancêtre commun et compter le nombre **n** de sauts
- Chaque chemin contribue
  - pour  $(1/2)^n$  au coeff. de parenté
  - pour  $1/2 \times (1/2)^n = (1/2)^{n+1}$  au coeff de consanguinité

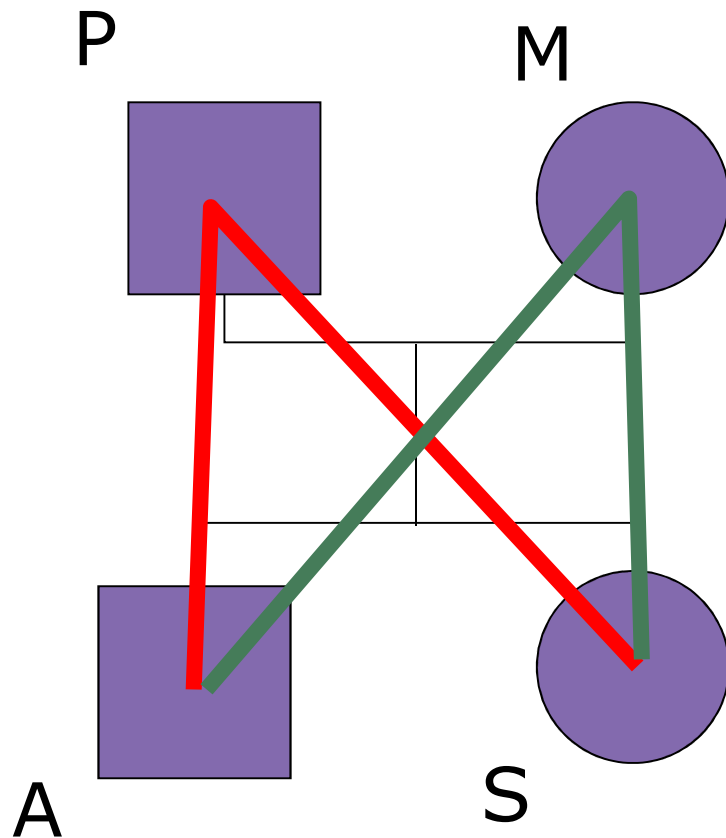
# Coeff de parenté entre 2 cousins germains



## Chemins

- A-P-GP-T-C
  - Contribution P1 =  $(1/2)^4$
- A-P-GM-T-C
  - Contribution P2 =  $(1/2)^4$
- Parenté
  - $P1 + P2 = (1/2)^4 + (1/2)^4$
  - =  $1/8$
- f de leur enfant
  - $(1/2)^{4+1} + (1/2)^{4+1}$
  - =  $1/16$

# Coeff de parenté entre 2 germains (frère / sœur)



## Chemins

- A-P-S
  - Contribution P1 =  $(1/2)^2$
- A-M-S
  - Contribution P2 =  $(1/2)^2$
- Parenté
  - $P1 + P2 = (1/2)^2 + (1/2)^2$
  - =  $1/2$
- f de leur enfant
  - =  $(1/2)^{2+1} + (1/2)^{2+1}$
  - =  $1/4$

## Généralisation : coeff de consanguinité d'un sujet

- Identifier les ancêtres communs reliant les parents apparenté
- Identifier les chaînes de parenté
- $n$  = nombre de maillons par chaîne
- $\Sigma$  = Somme pour toutes les chaînes
- Formule

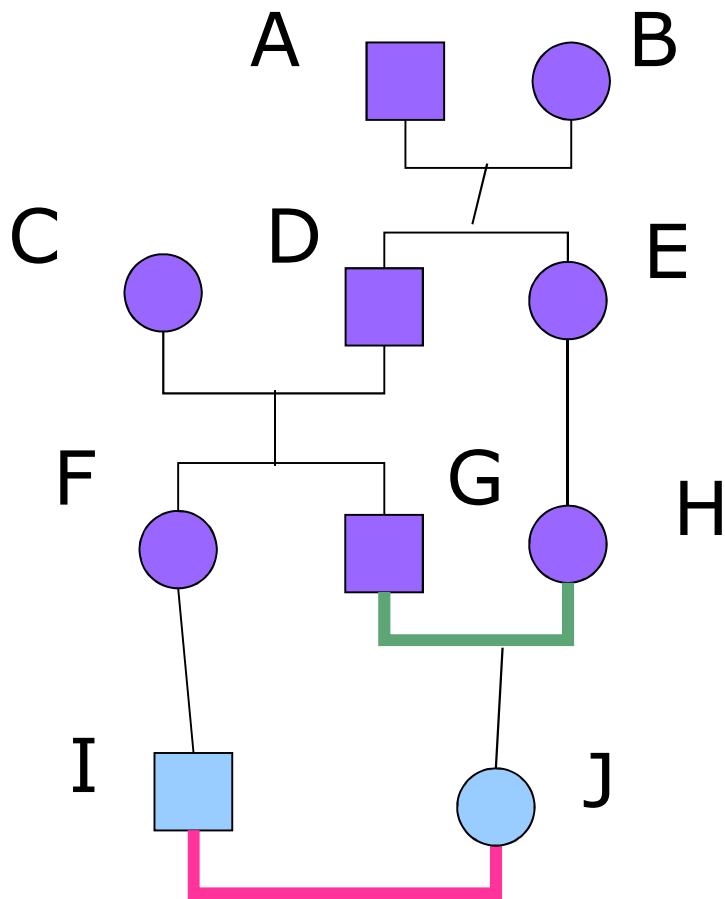
$$f = \Sigma \frac{1}{2}^{n+1}$$

Si  $f(\text{ancêtre}) > 0$

$$f = \Sigma (1 + f_{\text{ancêtre}}) \frac{1}{2}^{n+1}$$

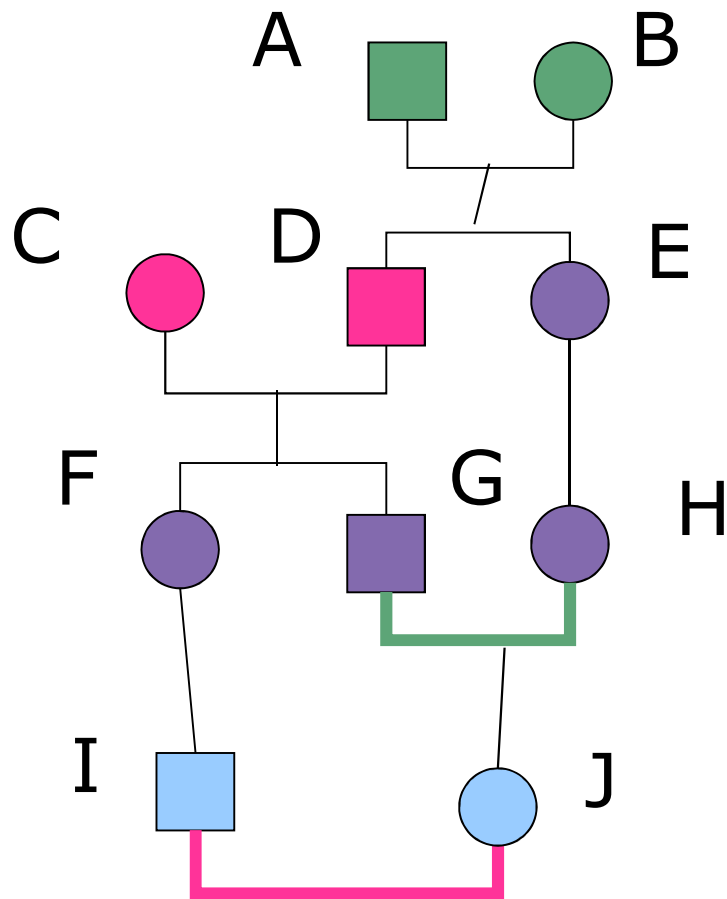
# Un exemple complexe

- Ancêtres communs de I & J





# Un exemple complexe



- Ancêtres communs de I & J

- CD

- AB

- Chemins

- IFCGJ (n = 4)

- IFDGGJ

- IFDAEHJ (n = 6)

- IFDBEHJ

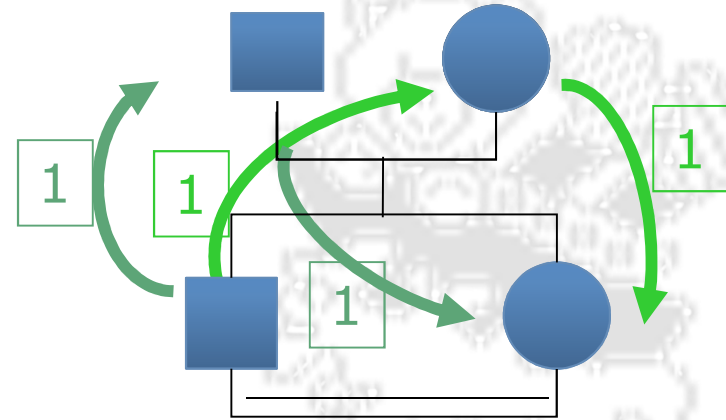
- $f = 1/2^{4+1} + 1/2^{4+1} + 1/2^{6+1} + 1/2^{6+1}$

- = 5/64

# Incestes

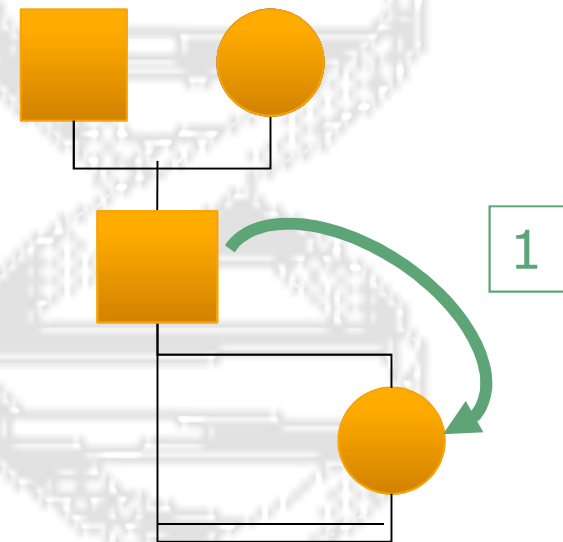
- Inceste frère-sœur

- $f = (\frac{1}{2})^{2+1} + (\frac{1}{2})^{2+1}$   
 $= 1/8 + 1/8$   
 $= 1/4$

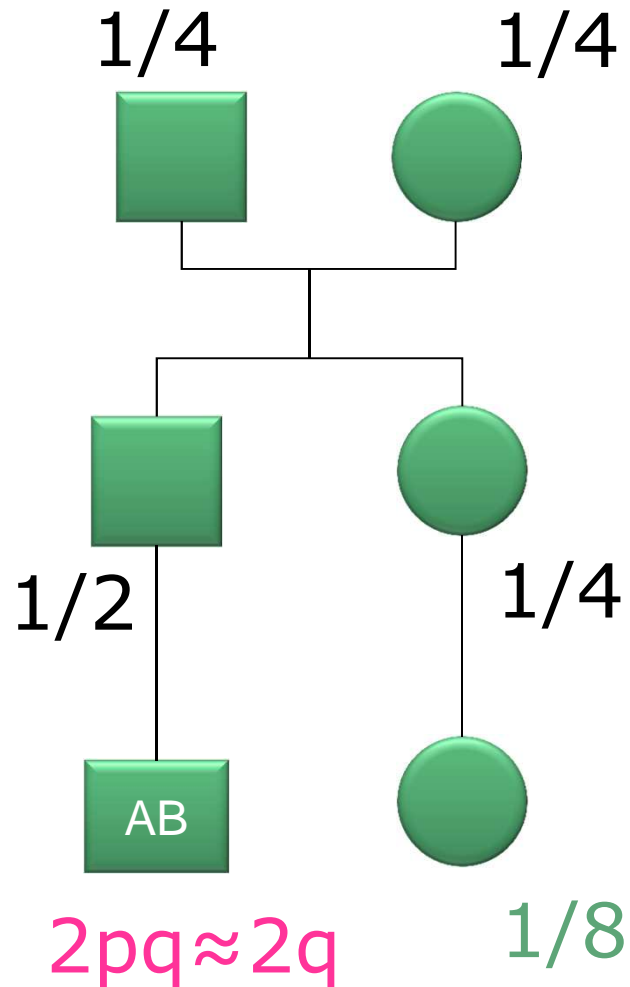


- Inceste père-fille

- $F = (\frac{1}{2})^{1+1}$   
 $= 1/4$

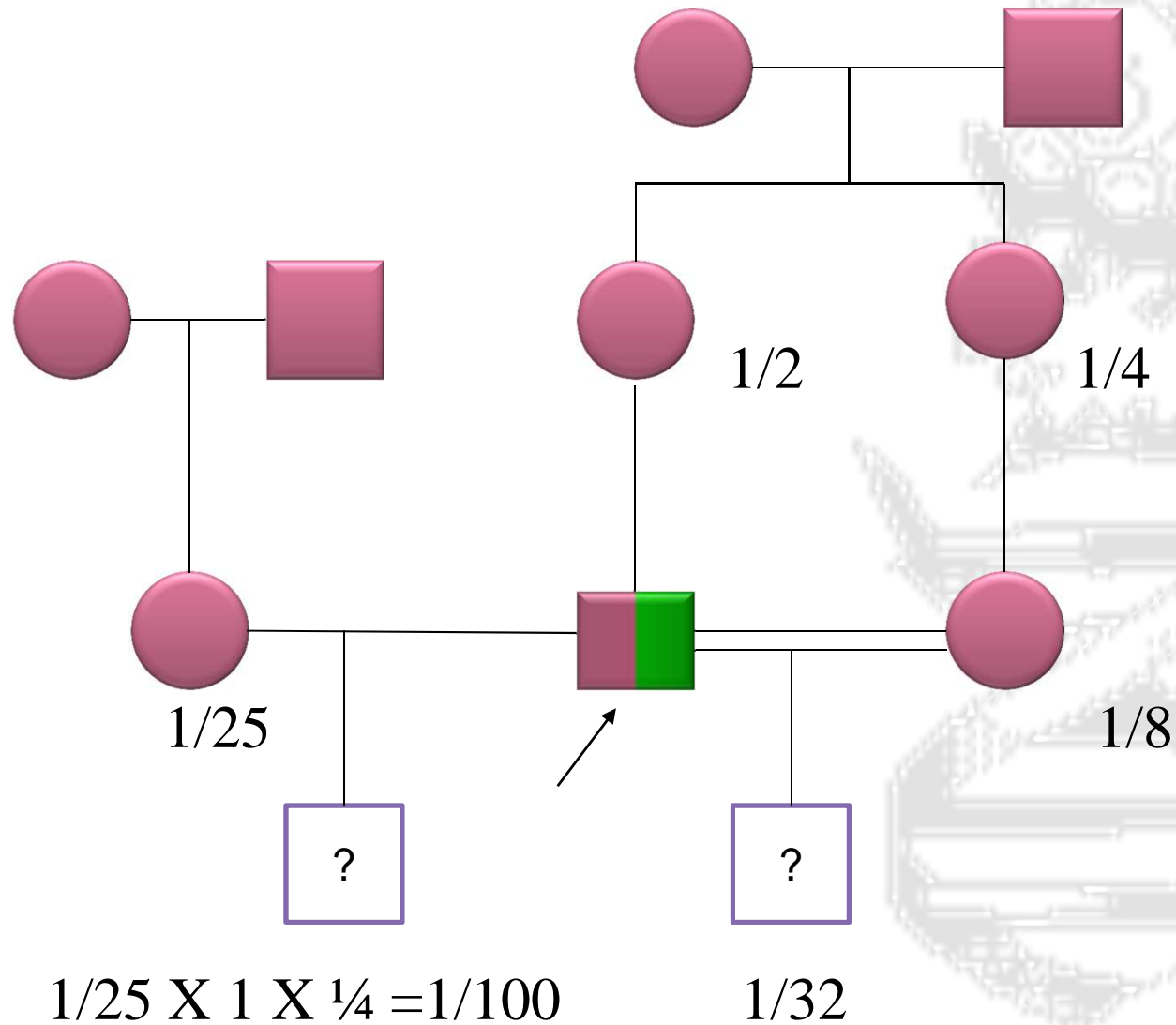


# Risque de maladie récessive pour 1 couple de cousins

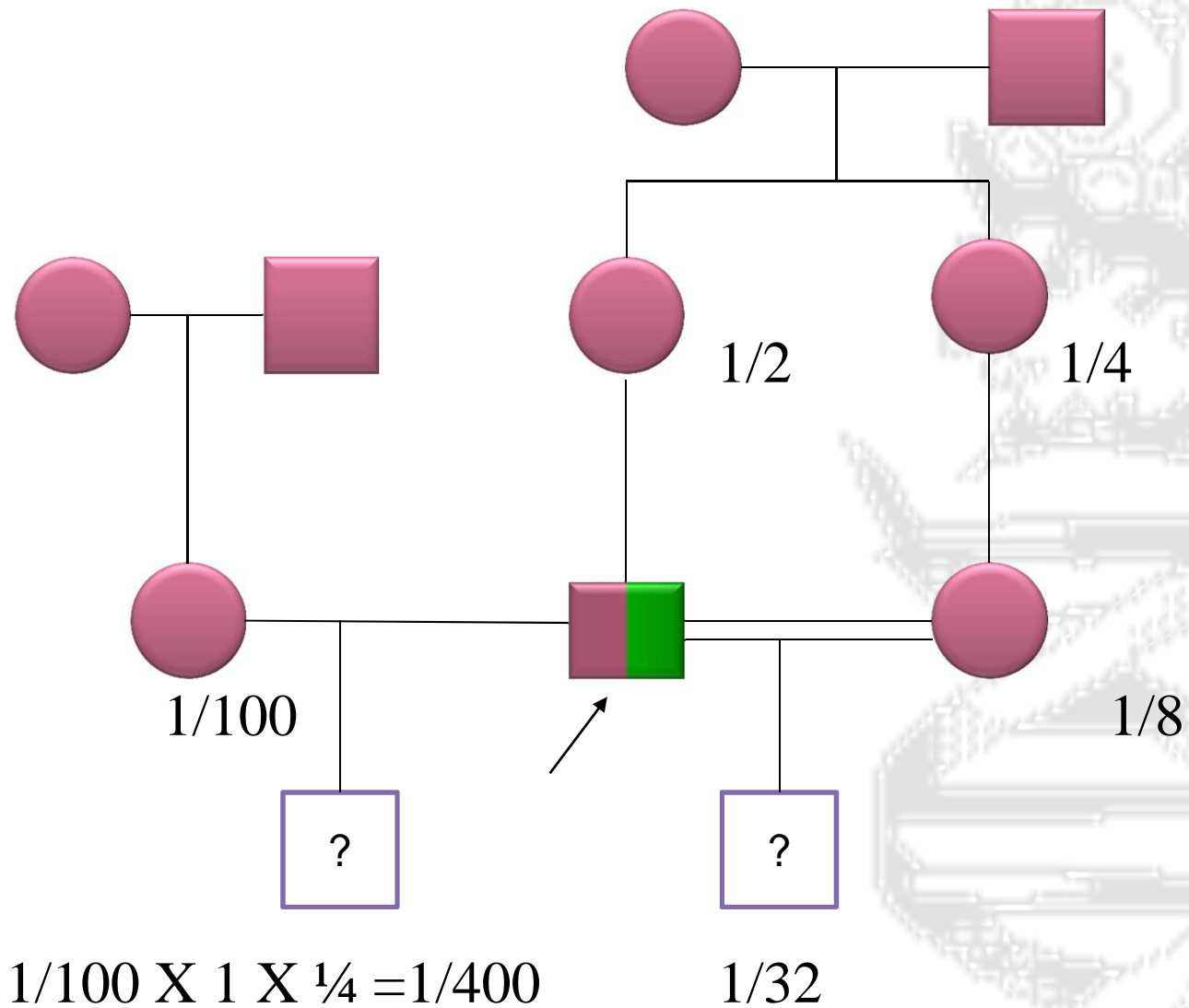


- La probabilité que le conjoint soit porteur dépend
  - Du risque d'avoir hérité du gène de l'ancêtre commun =  $q$  X coef de parenté
  - Du risque de l'hériter d'un autre ancêtre (négligeable si  $q \ll 1$ )
  - Risque
    - $2q \times 1/8 \times 1/4$
    - $= 1/16 q$

# Exemple d'une maladie ou $2pq = 1/25$



# Exemple d'une maladie ou $2pq = 1/100$



Poids relatif de la consanguinité f/fréquence des mutations ds AR

Fréquence du gène q (fréquence des hétérozygote $\approx 2q$ )	Risque pr couple non apparenté ( $q^2$ )	Risque pr couple apparenté ( $q \times 1/16$ )	Risque relatif
1/50 (porteur: 1/25)	1/2500	1/800	3.12
1/100 (porteur: 1/50)	1/10000	1/1600	6.25
1/200 (porteur: 1/100)	1/40000	1/3200	12.5
1/1000 (porteur: 1/500)	1/1.000.000	1/16000	62.5

# Théorème de Bayes

- Comment calculer un risque en tenant compte de conditions particulières
- Théorie des probabilités conditionnelles
- En pratique
  - Etablir le risque d'être porteur ou non porteur
  - En fonction de la normalité ou de l'anormalité d'un test dont le résultat n'est pas univoque

# Principe du calcul

- Modification des probabilité à priori d'un évènement par l'observation d'un paramètre M
- Tableau :

## Hypothèse

Probabilité à priori

Probabilité de M sous l'hypothèse

Probabilité combinée

## Probabilité conditionnelle

A

$p_A$

$p_{MA}$

$p_{CA} =$

$p_A \times p_{MA}$

$p_{CA}/p_{CA}+p_{CB}$

B

$p_B$

$p_{MB}$

$p_{CB} =$

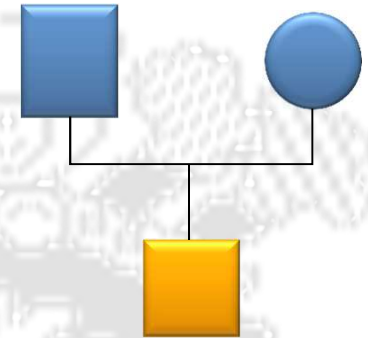
$p_B \times p_{MB}$

$p_{CB}/p_{CA}+p_{CB}$



# Exemple 1

- Une femme a un fils dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)
- 2/3 des MD sporadiques ont une mère conductrice
- Une conductrice à des CK > N dans 2/3 des cas
- Quelle est la probabilité qu'elle soit conductrice
  - si elle a des CK normales



## Hypothèses alternatives

Probabilité à priori d'être hétérozygote

Probabilité CK normales

Probabilité combinée

## Conductrice

2/3

1/3

2/3 X 1/3

= 2/9

## Normale

1/3

1

1/3 X 1

= 3/9

## Probabilité conditionnelle

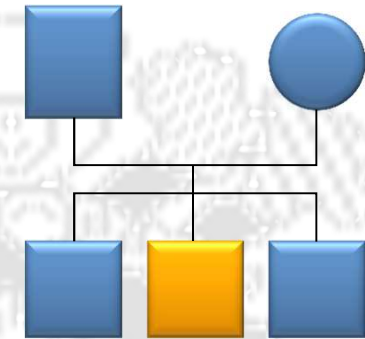
(= rapport entre les 2 proba combinées)

2/(2+3)=2/5

3/(2+3) = 3/5

# Exemple 2

- Une femme a un fils myopathe de Duchenne
- Quelle est la probabilité qu'elle soit conductrice
  - si elle a des CK normales
  - Et 2 fils normaux



## Hypothèse

Probabilité à priori d'être conductrice

Probabilité CK normales

2 fils sains

Probabilité combinée

Probabilité conditionnelle

## Conductrice

$2/3$

$1/3$

$(1/2)^2$

$2/3 \times 1/3 \times 1/4$

=  $2/36$

$2 / (2+12)$

=  $2/14$

## Normale

$1/3$

1

1

$1/3 \times 1$

=  $12/36$

$12 / (2+12)$

=  $12/14$

On peut combiner plusieurs conditions indépendantes dans 1 calcul

## Exemple 3

- Un homme a une affection génétique dominante à expression retardée
- Son fils asymptotique veut connaître sa probabilité d'être atteint
  - A 20 ans, la pénétrance est de 30%
  - A 60 ans, elle est de 80 %
  - Quel est son risque à ces 2 âges ?

# Méthode de calcul simple

	Porteur	Non-porteur
Risque à priori	1 / 2	1 / 2
Condition : Pas malade à 20 ans	7/10	1/1
Combiné	$(1/2) \times (7/10)$ = 7/20	$(1/2) \times 1$ = 10/20
Risque a posteriori	$7 / (7+10)$ = 41 %	$10 / (7+10)$ = 59 %

# Méthode de calcul simple

	Porteur	Non-porteur
Risque à priori	1 / 2	1 / 2
Condition : Pas malade à 60 ans	2/10	1/1
Combiné	$(1/2) \times (2/10)$ = 2/20	$(1/2) \times 1$ = 10/20
Risque a posteriori	$2 / (2+10)$ = 16 %	$10 / (2+10)$ = 84 %

# L'empreinte parentale

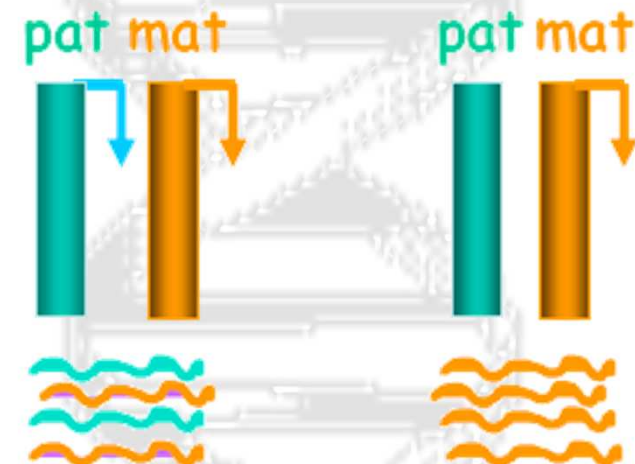


# Empreinte génétique parentale

- Inactivation **physiologique** d'une région chromosomique conditionnée par le sexe du parent transmetteur → expression monoallélique
  - Etabli pendant la maturation du gamète
  - Sans modification de la séquence de l'ADN
  - Empreinte paternelle: non expression d'un gène < père
  - Empreinte maternelle: non expression d'un gène < mère

- Mécanisme **épigénétique** REVERSIBLE

- Méthylation de l'ADN
- Modification des histones
- → **non expression d'un gène normal**



# Epigénétique et expression génique

## Allèle inactif

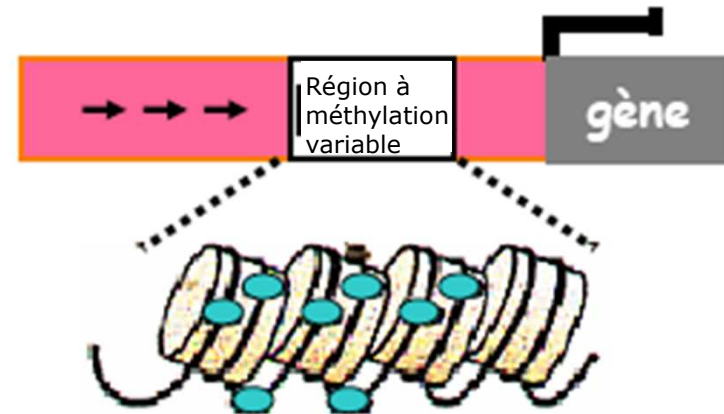
ADN méthylé

Histones déacétylées

Chromatine compacte

→ Gène **non** exprimé

Région



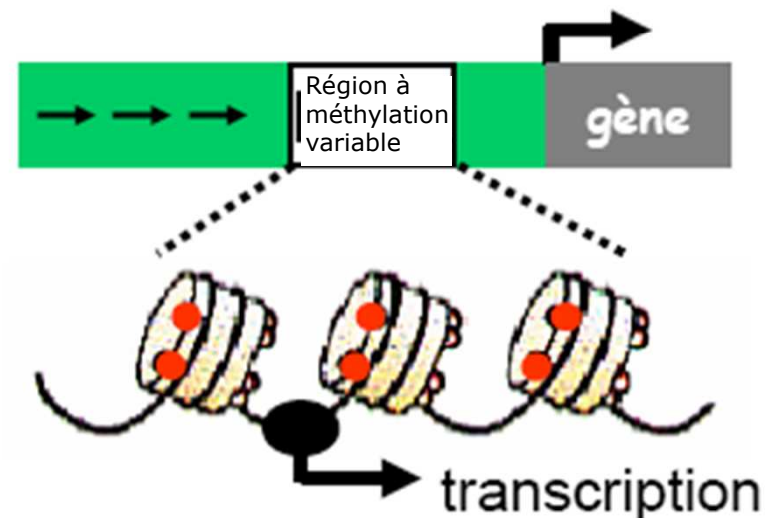
## Allèle actif

ADN déméthylé

Histones acétylées

Chromatine ouverte

→ Gène exprimé





# Inactivation épigénétique

- Deux **situations physiologiques** principales
  - Inactivation de l'X  
(cf cours Pr Grandchamp)
  - Empreinte génomique ( < 200 gènes / 25000)
    - Fonctions principales des gènes soumis à empreinte:
      - Gènes de croissance foetale & placentaire
      - Développement du SNC
- **Conséquence**
  - Le zygote ne peut se développer que s'il reçoit 1 génome haploïde de chaque sexe

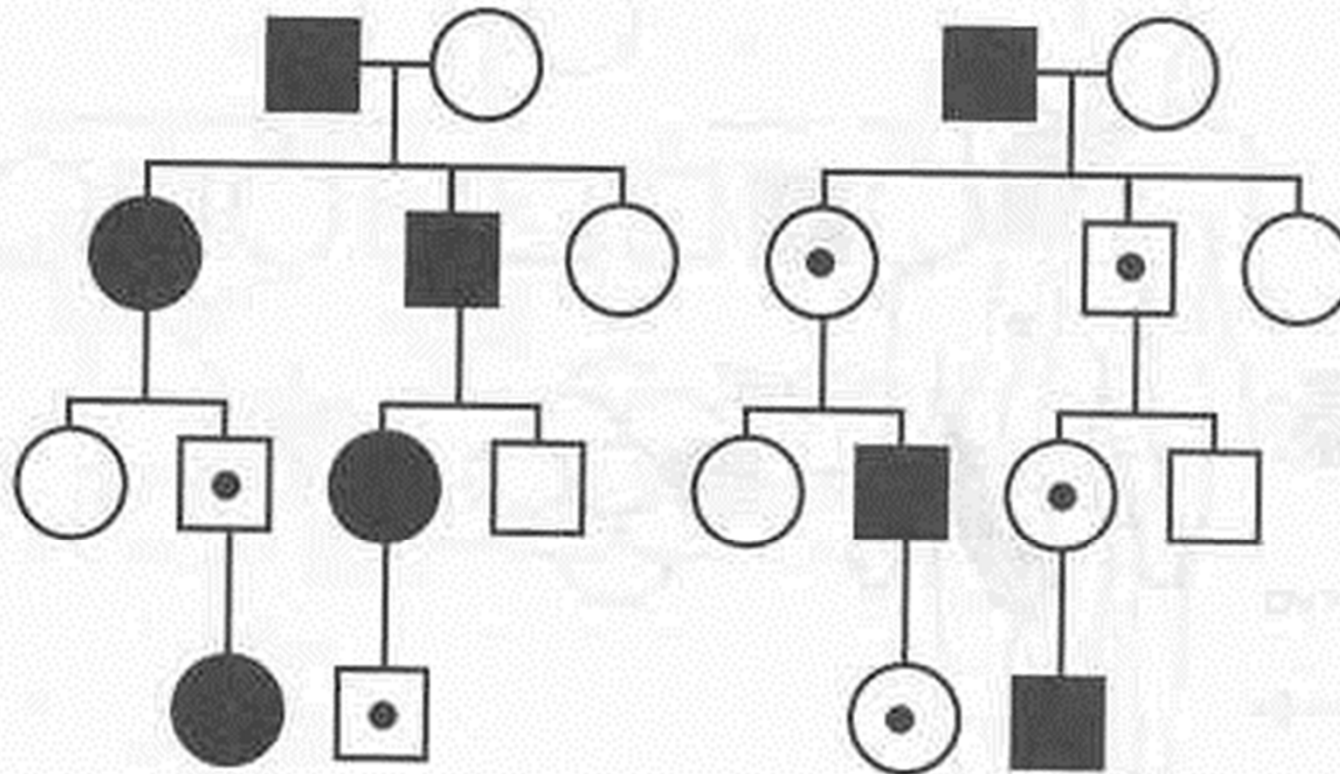
# Empreinte physiologique

- L'empreinte est stable
  - Présente dès la fécondation (chromosomes paternels  $\neq$  chromosomes maternels)
  - Persiste pdt tout le développement
  - Effacée au début de la gamétogenèse suivante
  - mise en place de la nouvelle empreinte lors de la gamétogenèse, selon le sexe du parent

# Pathologie de l'empreinte

- Phénotype dépend de la non-expression (pathologique) de la seule copie normalement active d'un gène soumis à empreinte
- Héritéité dite « non mendélienne » : le phénotype
  - dépend du sexe du parent qui a transmis le chromosome anormal
  - ne dépend pas du sexe de l'enfant malade
- 3 mécanismes possibles
  - Mutation d'un gène soumis à empreinte
  - Transmission des 2 chromosomes d'une paire par un parent (disomie uniparentale)
  - Erreur de mise en place de la méthylation pendant la gaméto-genèse

# Hérédité avec empreinte



maternally inherited  
allele is not expressed

paternally inherited  
allele is not expressed

**Hypothetical example contrasting opposite imprinting patterns.**

# Disomie uniparentale

- Situation **PATHOLOGIQUE** dans laquelle un individu hérite de 2 chromosomes homologues d'un seul parent
- Peut entraîner une pathologie si ce chromosome porte des gènes soumis à empreinte

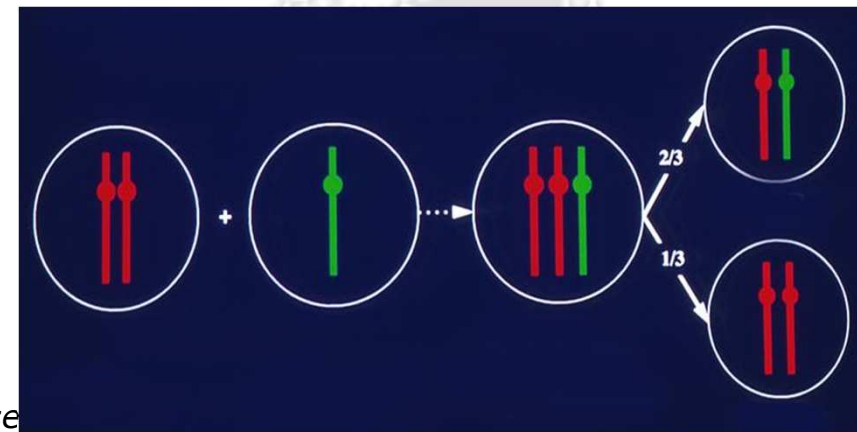
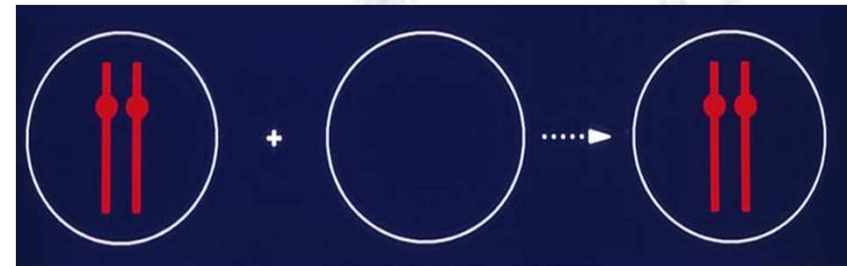
# Disomie uniparentale : pathogénie

- Un enfant hérite de 2 chromosomes du même parent
  - 10 à 20% des gamètes ont un nombre de chromosome anormal

- Mécanisme

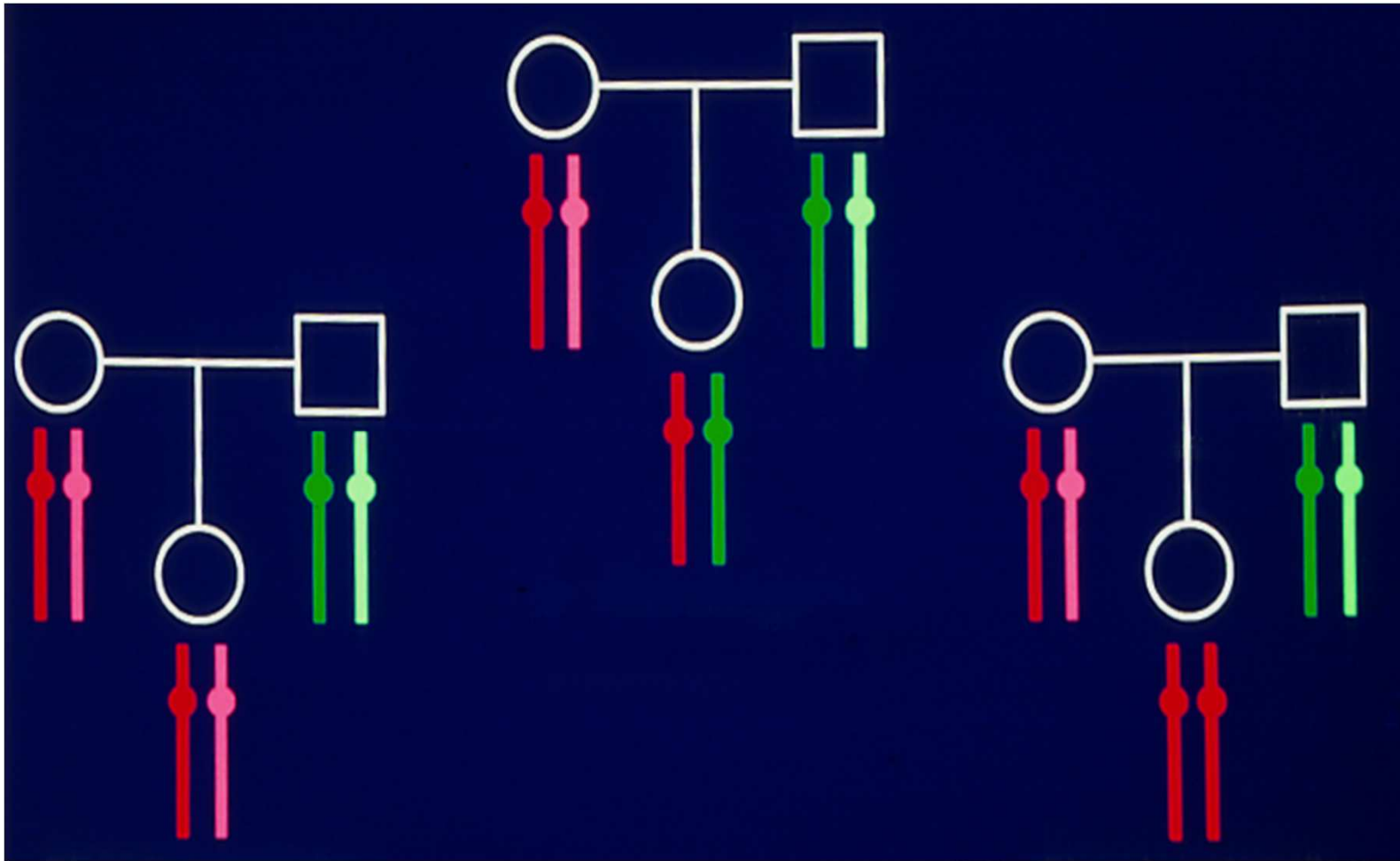
Gamète nullisomique ( $n=22$ ) + gamète disomique ( $n=24$ ) → zygote  $n= 2 \times 23$

Correction spontanée d'une trisomie





# Disomie uniparentale: hétéro- vs. iso-disomie

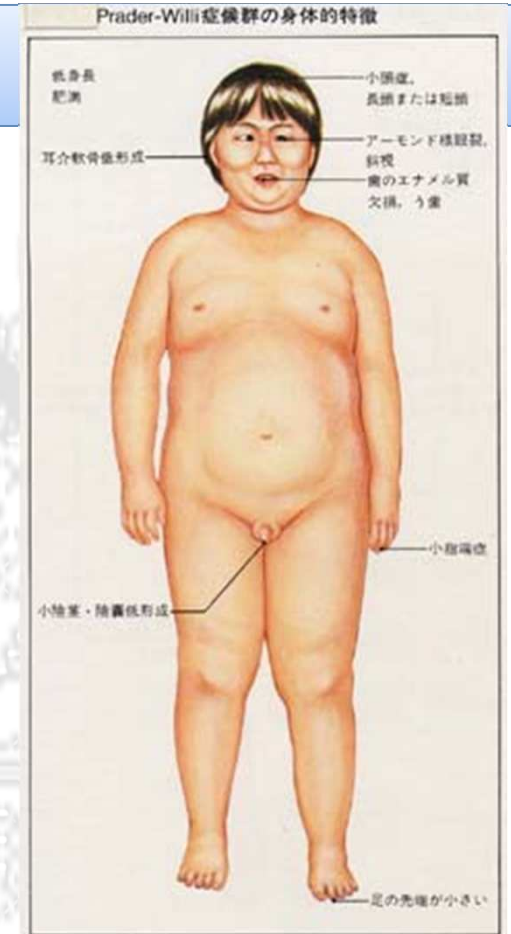


**hétérodisomie**

**isodisomie**

# Le syndrome de Prader-Willi

- Signes cliniques
  - hypotonie sévère mais transitoire dans la petite enfance (avant 2 ans)
  - petite taille
  - hypogénitalisme
  - retard intellectuel
  - obésité +++ apparaissant dans l'enfance (après 2 ans)
  - Troubles du comportement
    - Hyperphagie
    - Caractère difficile
- 1/10000 naissances





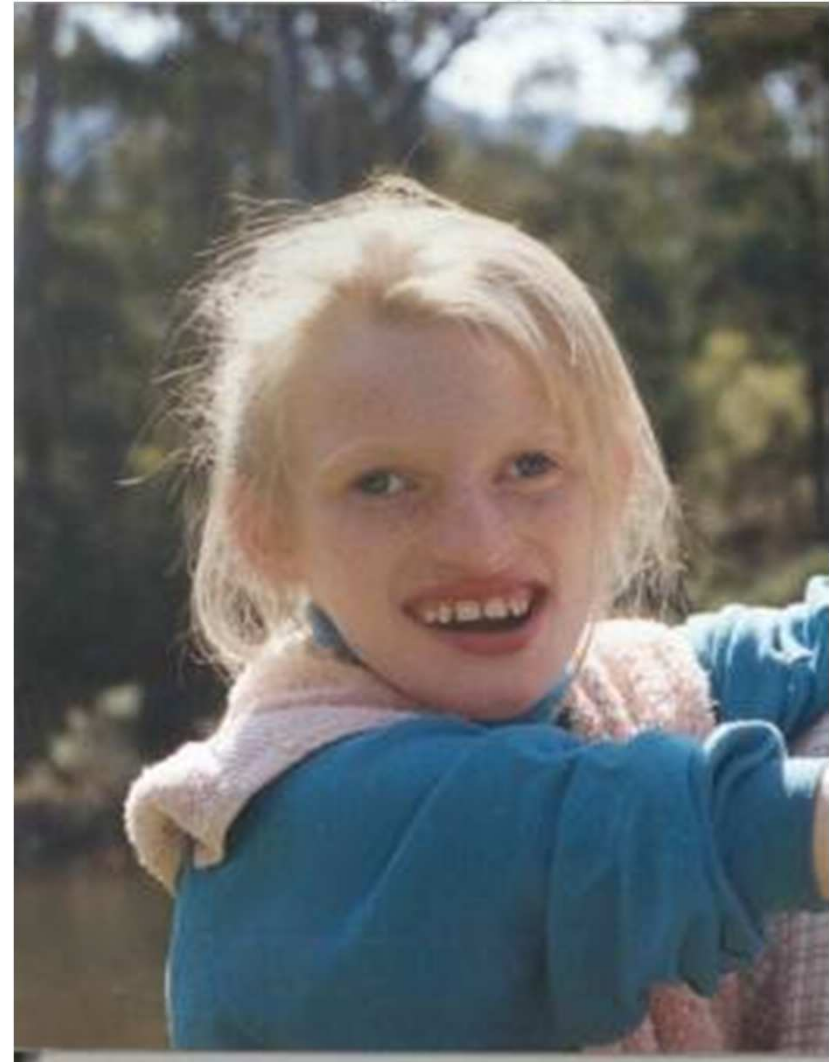
# Le syndrome de PW au cours du temps



*Lz genetique*

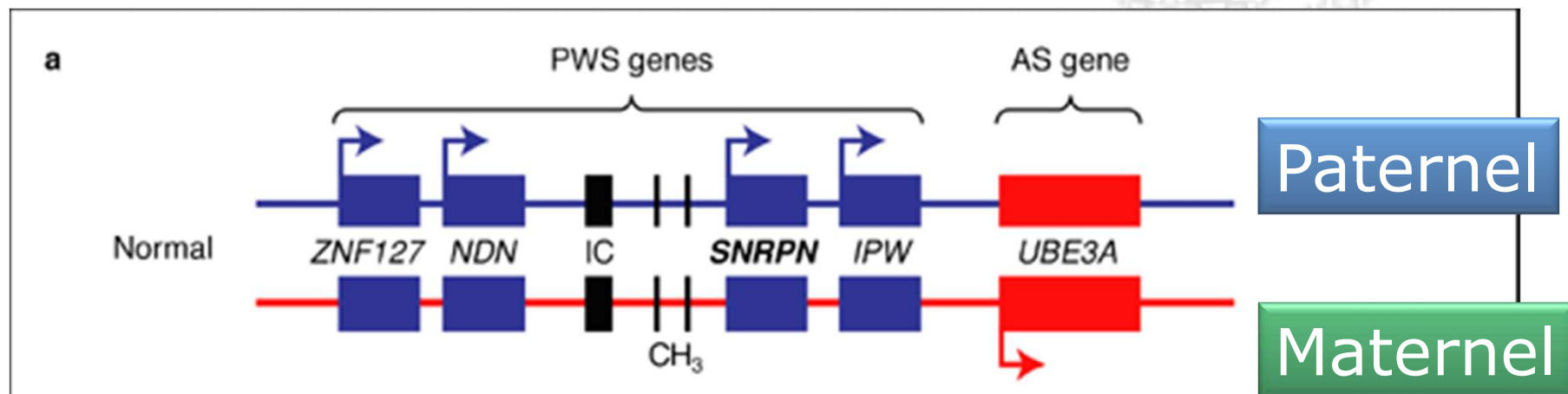
# Le syndrome d'Angelman

- Microcéphalie
- Grande bouche
- Retard mental
- Troubles de l'équilibre
- Absence de langage
- Rires inappropriés



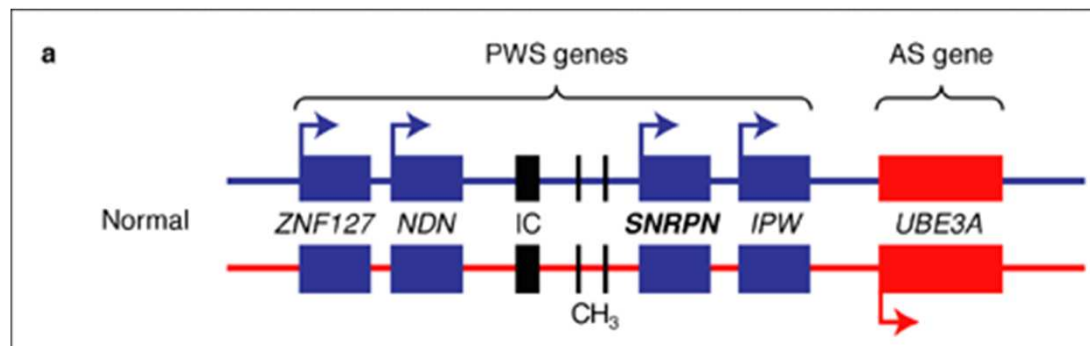
# Un exemple de pathologie de l'empreinte

- Région 15q11
  - Région de 4 Mb flanquée de duplicons → site de microdélétion récurrente (idem délétion 22q11)
  - 20<sup>e</sup> de gènes avec empreinte **maternelle**
  - Quelques gènes avec empreinte **paternelle** dont UBE3A
  - 1 locus (« centre d'empreinte IC » ) qui contrôle la méthylation différentielle des 2 allèles



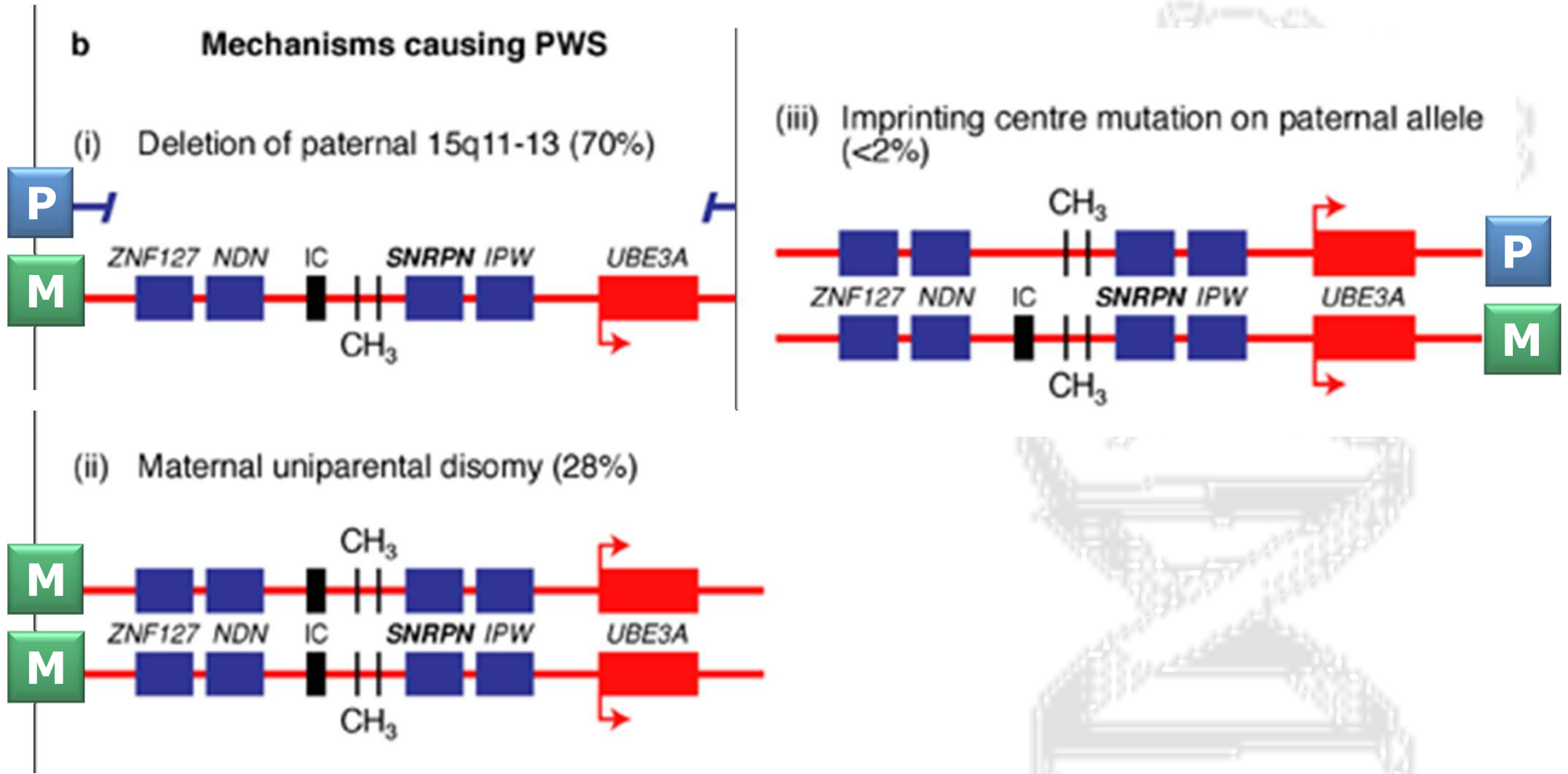
# Un exemple de pathologie de l'empreinte

- Prader-Willi
  - Perte de l'expression des gènes paternels
  - Phénotype < plusieurs gènes
- Angelman
  - Perte de l'expression du gène *UBE3A* maternel





# 3 mécanismes pathogènes > Prader-Willi

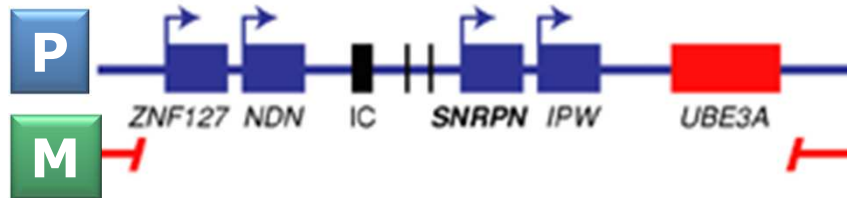


Plus d'expression des allèles paternels:  
1) Délétion allèle paternel  
2) Disomie uniparentale maternelle  
3) Mutation IC paternel

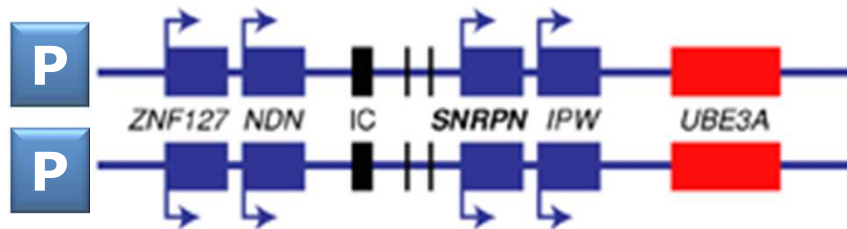
# Mécanisme pathogène : Angelman

## Mechanisms causing AS

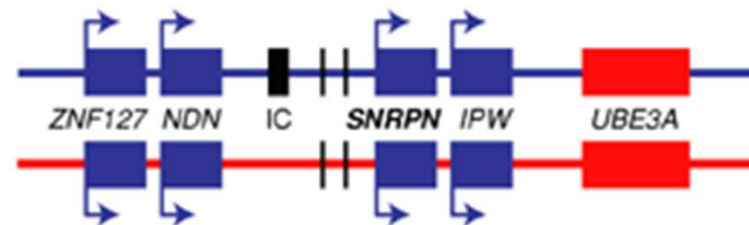
(i) Deletion of maternal 15q11-13 (70%)



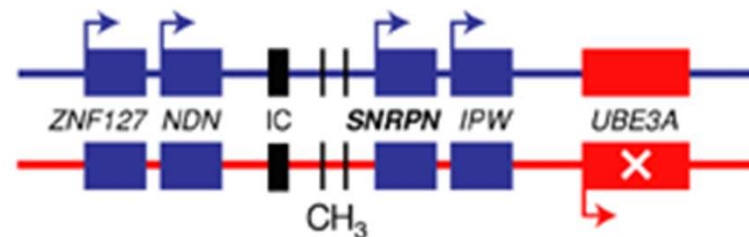
(ii) Paternal uniparental disomy (4%)



(iii) Imprinting centre mutation on maternal allele (8%)

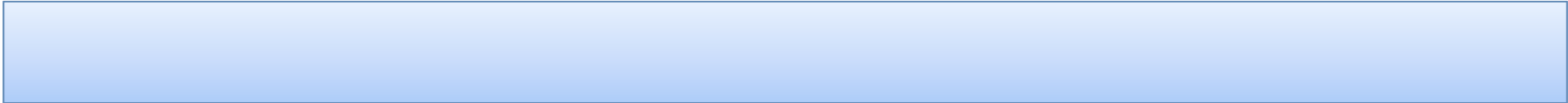


(iv) Mutation of *UBE3A* on maternal allele (~8%)



Plus d'expression des allèles maternels:

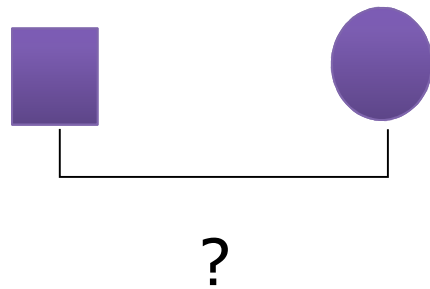
- 1) Délétion allèle maternel
- 2) Disomie uniparentale paternelle
- 3) Mutation IC maternel
- 4) Mutation *UBE3A* maternel



- Quelques exercices récapitulatifs à lire chez soi...



# Quelques exemples

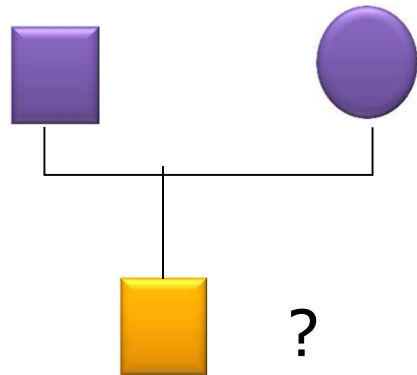


Mucoviscidose

- Hétérozygote 1/25
- Sujets non apparentés
- AF sp

$$\text{Risque : } 1/25 \times 1/25 \times 1/4 = 1/2500$$

# Quelques exemples

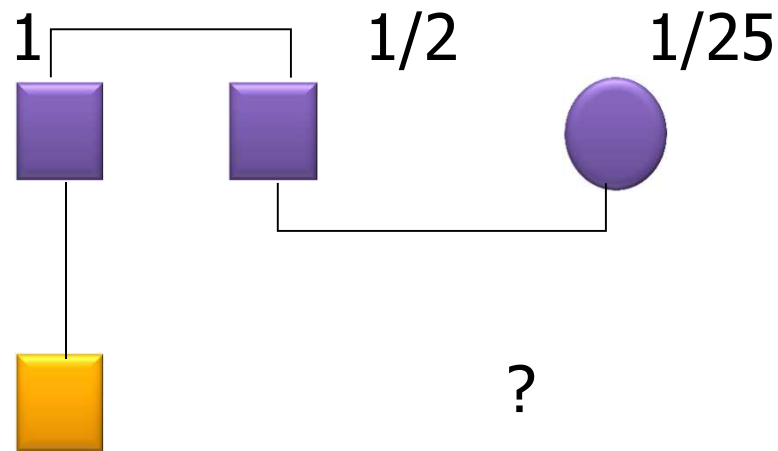


Risque :  $1 \times 1 \times \frac{1}{4} = \frac{1}{4}$

Mucoviscidose

- Hétérozygote 1/25
- Sujets non apparentés
- 1<sup>er</sup> enfant atteint

# Quelques exemples



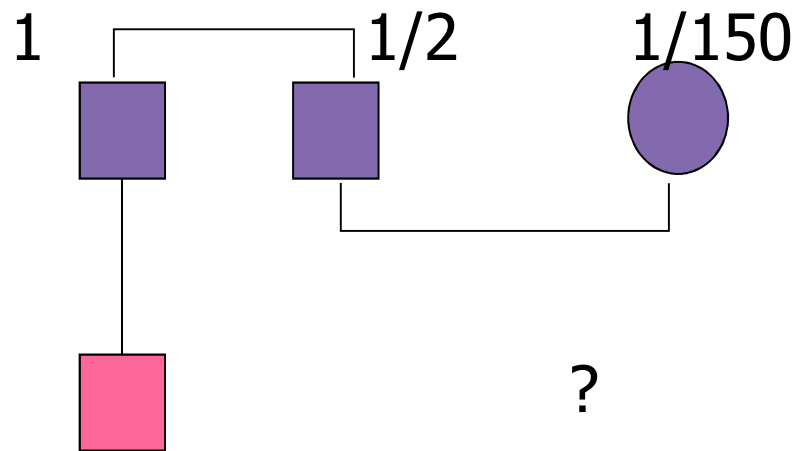
Mucoviscidose

- Hétérozygote 1/25
- Sujets non apparentés
- Neveu atteint

Risque :  $1/2 \times 1/25 \times 1/4 = 1/200$

→ Étude en biologie moléculaire

# Quelques exemples

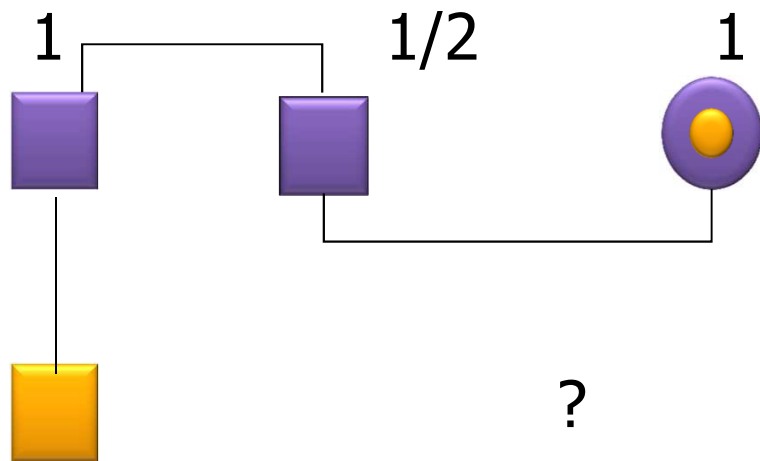


## Mucoviscidose

- Hétérozygote 1/25
- Sujets non apparentés
- Neveu atteint
- Epouse non porteuse
  - RR 1/150

$$\text{Risque} : 1/2 \times 1/150 \times 1/4 = 1/1200$$

# Quelques exemples



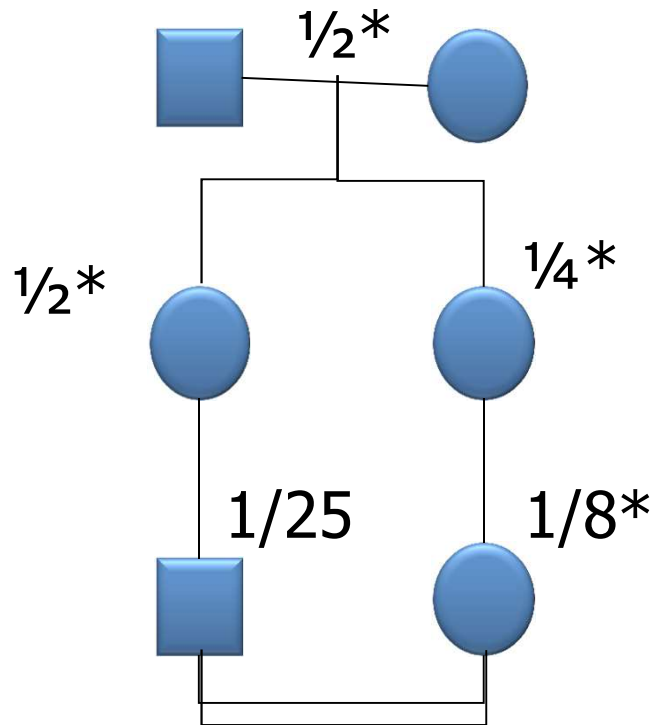
Mucoviscidose

- Hétérozygote 1/25
- Sujets non apparentés
- Neveu atteint
- Epouse porteuse
- Mari non porteur

$$\text{Risque : } 1/2 \times 1 \times 1/4 = 1/8$$

$$\text{Risque : } 1/150 \times 1 \times 1/4 = 1/600$$

# Quelques exemples



Mucoviscidose

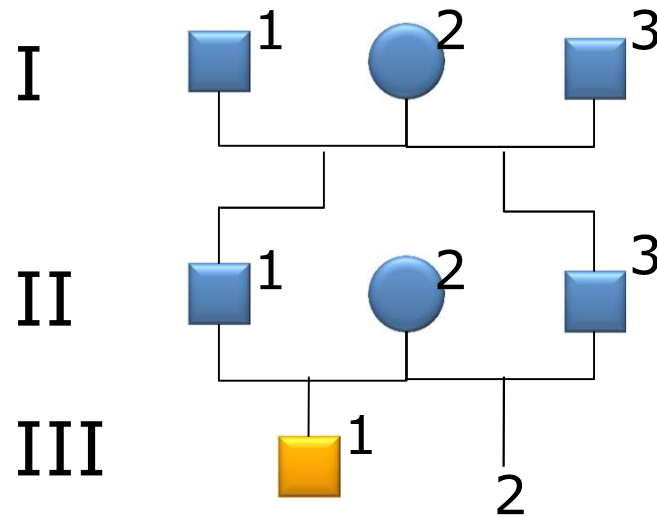
- Hétérozygote 1/25

- Sujets cousins germains

Risque :  $1/25 \times 1/8 \times 1/4 = 1/800$

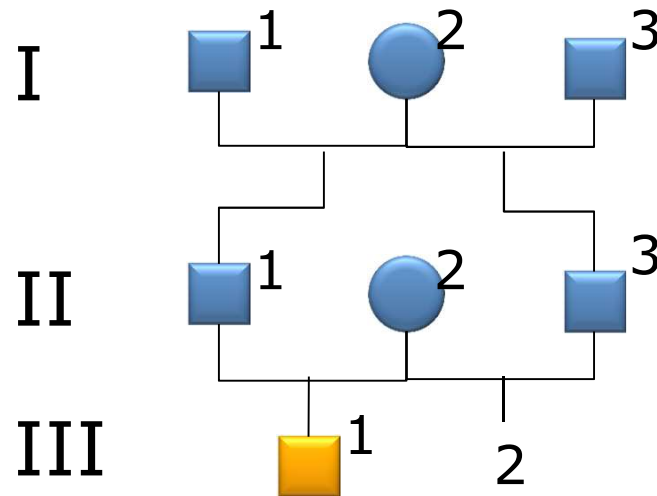
NB : \* = probabilités conditionnelles

Exemple : III-1 : maladie AR. Risque pour III-2 d'être hétérozygote  
(fréquence des hétérozygotes = 1/100 : négligeable)



- Risque pour III-2 ?
- Proba d'être porteur
  - II-2 : 1
  - I-2:  $\frac{1}{2}$
  - II-3:  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
  - III-2:  $1 \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$

Pourquoi peut-on négliger I-3 ?  
 (tient compte du risque que II-3 puisse hériter d'une mut. par I-3)



- II-1 :  $p = 1$
- I-2 :  $p = \frac{1}{2}$  - I-3:  $p = \frac{1}{100}$
- II-3 :  $p(I-2) \text{ transmet} + p(I-3) \text{ transmet} - p(\text{double transmission})$   
 $= \left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}\right) + \left(\frac{1}{100} \times \frac{1}{2}\right) - \left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{4}\right)$   
 $= \frac{200}{800} + \frac{4}{800} - \frac{1}{800}$   
 $= \frac{203}{800}$
- III-2 =  $1 \times \frac{203}{800} \times \frac{1}{4} \approx \frac{1}{16}$