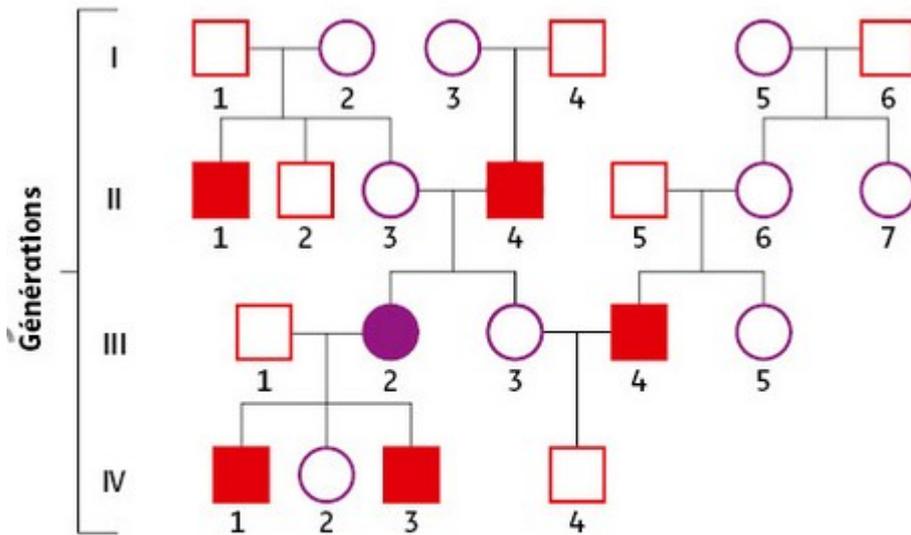


III – L'analyse génétique dans l'espèce humaine

1 – Étude d'arbres généalogiques

Dans l'espèce humaine, le faible nombre de descendants pour un couple interdit toute analyse statistique.

Les informations sont apportées par l'étude d'arbres généalogiques sur plusieurs générations.

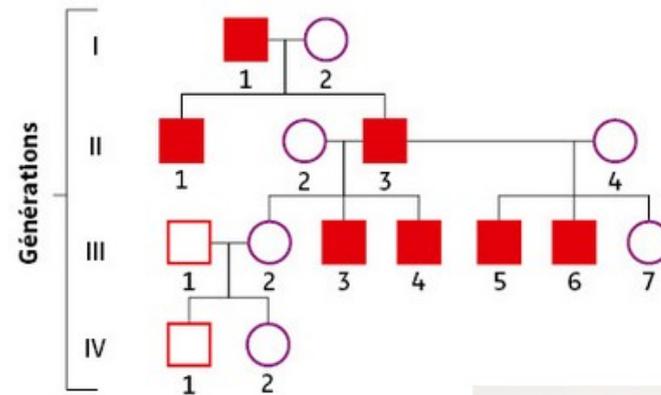


Légende

- Garçon sain
- Garçon malade
- Fille saine
- Fille malade

Dans le cas d'une transmission par Y, seuls les garçons sont atteints (ex : hypertrichose des oreilles). Il existe très peu de maladies liées à Y ; elles sont souvent associées à une infertilité.

Dans le cas d'une maladie récessive liée à X, ce sont presque uniquement les garçons qui sont atteints car ils ne possèdent qu'un seul chromosome X portant l'allèle morbide transmis par leur mère. Celle ci, si elle est hétérozygote n'est pas atteinte : elle est dite porteuse ou vectrice.

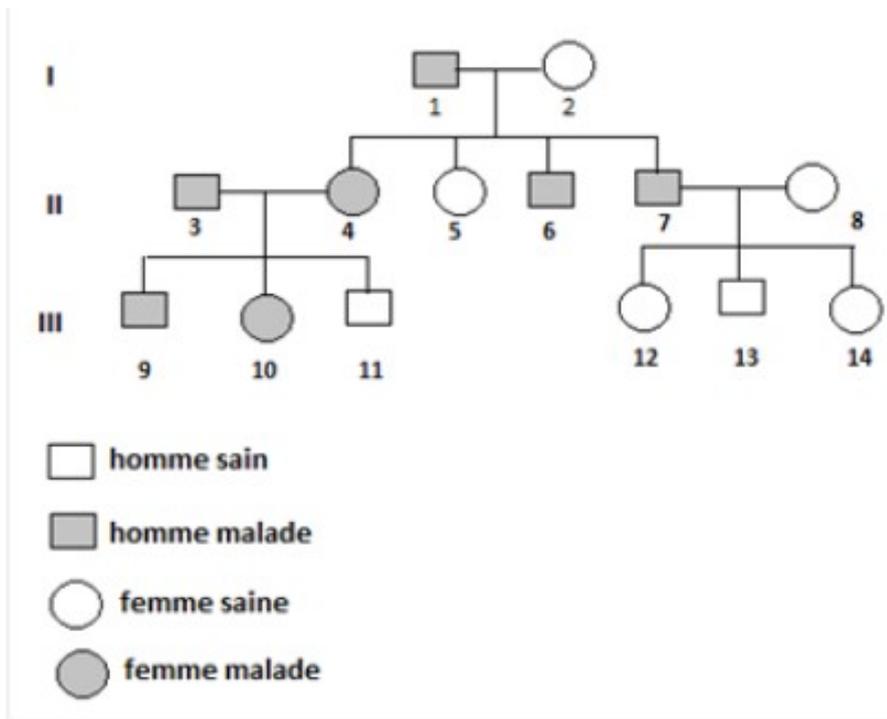


Légende

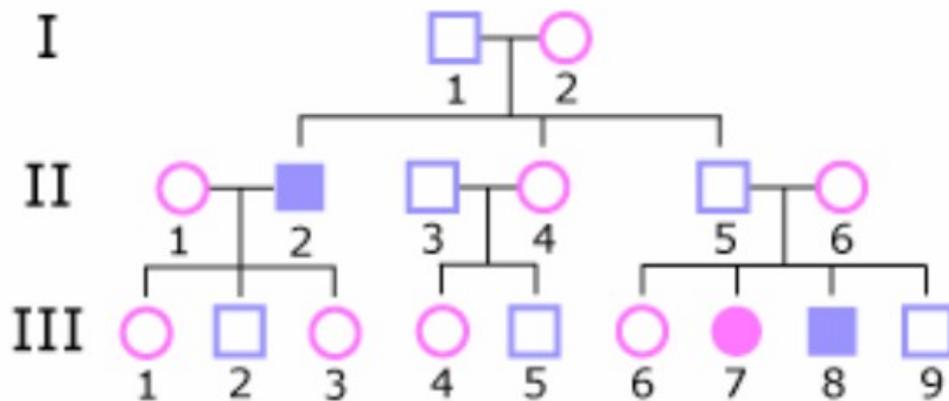
- Garçon sain
- Fille saine
- Garçon malade
- Fille malade



Arbre généalogique de l'hypertrichose des oreilles.



Transmission autosomique dominante : la maladie apparaît à toutes les générations et touche aussi bien les filles que les garçons. Un des deux parents est atteint.



Transmission autosomique récessive : les individus atteints peuvent avoir des parents sains et sont aussi bien des filles que des garçons.

Transmission d'un allèle responsable d'une maladie génétique (allèle dit « morbide »).

• Dominant/récessif ?

- > Si un individu malade possède des parents sains, le mode de transmission est récessif. Il faut les deux copies de l'allèle morbide pour que la maladie s'exprime. L'individu est alors homozygote pour le gène.
- > Si chaque individu malade a au moins un parent malade, et que toutes les générations sont touchées, le mode de transmission est très probablement dominant (1 seule copie de l'allèle morbide suffit pour que l'allèle s'exprime).

• Autosomique/gonosomique ?

- > Si l'allèle morbide est porté par un des autosomes (chromosomes 1 à 22), il y a statistiquement autant d'hommes que de femmes atteints.
- > Si l'allèle morbide est récessif et porté par le chromosome X : les hommes sont plus touchés que les femmes.
Toutes les filles malades ont un père malade. Tous les fils d'une mère malade sont malades. Il n'y a pas de transmission père-fils.
- > Si l'allèle morbide est dominant et porté par le chromosome X : toutes les filles d'un père malade sont malades.
- > Si l'allèle morbide est porté par le chromosome Y, aucune femme n'est atteinte et tous les fils d'un homme malade sont malades.

2 – l'analyse prédictive

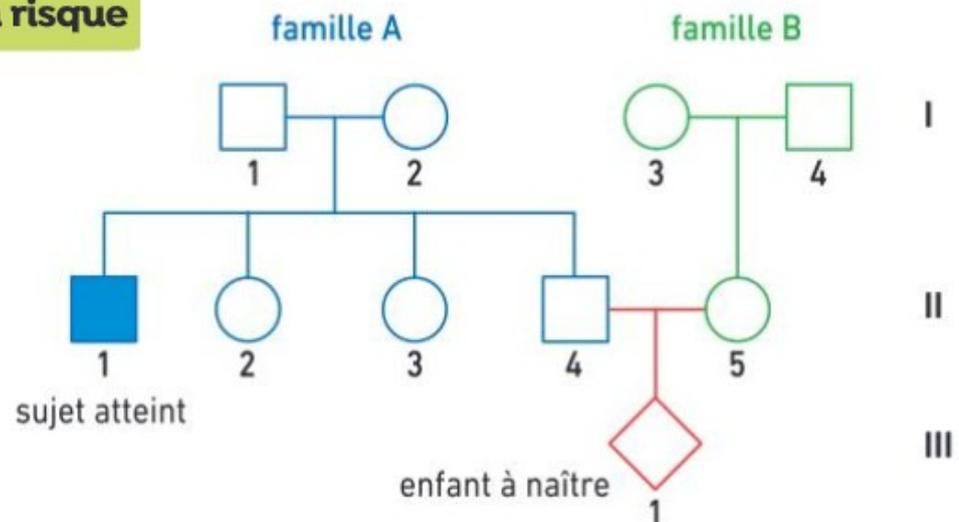
Dans le cas de l'espèce humaine, la prédiction repose sur l'analyse de l'arbre généalogique de la famille mais aussi sur l'exploration de l'ADN : séquençage, PCR, banques de données.

Exemple d'une maladie autosomique récessive : la mucoviscidose

Une analyse généalogique pour évaluer un risque

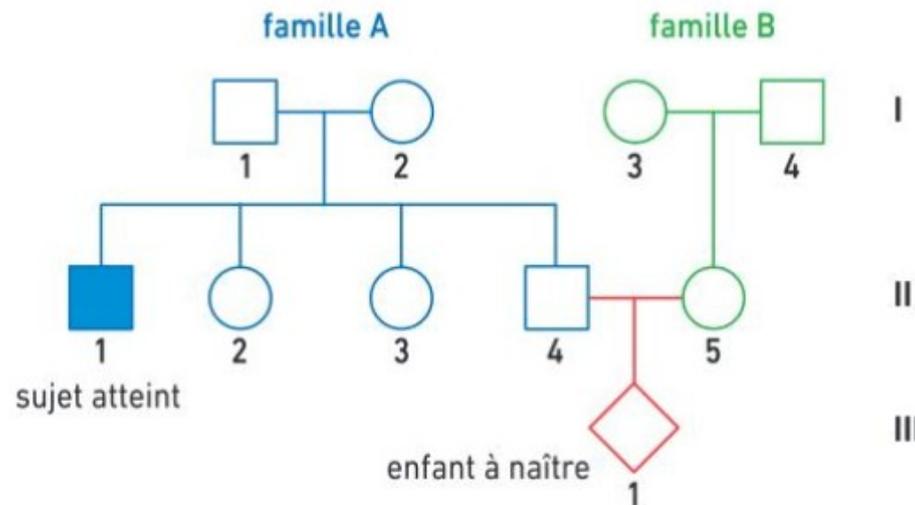
Chaque année, 200 enfants naissent en France avec la mucoviscidose, ce qui représente environ une naissance sur 4 500. Il existe cependant de fortes disparités régionales : ainsi en Bretagne la fréquence est plus élevée (1 naissance sur 3 000) et on estime qu'en Bretagne 1 personne sur 27 environ est hétérozygote.

Une consultation de conseil génétique permettra, après une analyse généalogique, d'évaluer un risque de maladie génétique, et d'orienter ainsi éventuellement vers le dépistage de l'hétérozygotie ou vers un diagnostic prénatal.



■ Arbres généalogiques de deux familles bretonnes dont un membre est atteint de mucoviscidose.

Quel est le risque que le fœtus III.1 soit atteint de mucoviscidose ?



La mère II.5 issue de la famille B ne présente pas d'antécédents familiaux connus ; son risque de porter l'allèle morbide (hétérozygote) est donc égal à 1/27 (risque de la population bretonne).

Le père II.4 a un frère atteint. Ses deux parents sont donc hétérozygotes. D'après l'échiquier de croisement son risque de porter l'allèle muté (hétérozygote) est de 2/3.

Si les deux parents portent l'allèle muté (hétérozygotes), le fœtus aura 1/4 risque de recevoir les deux allèles morbides et d'être atteint.

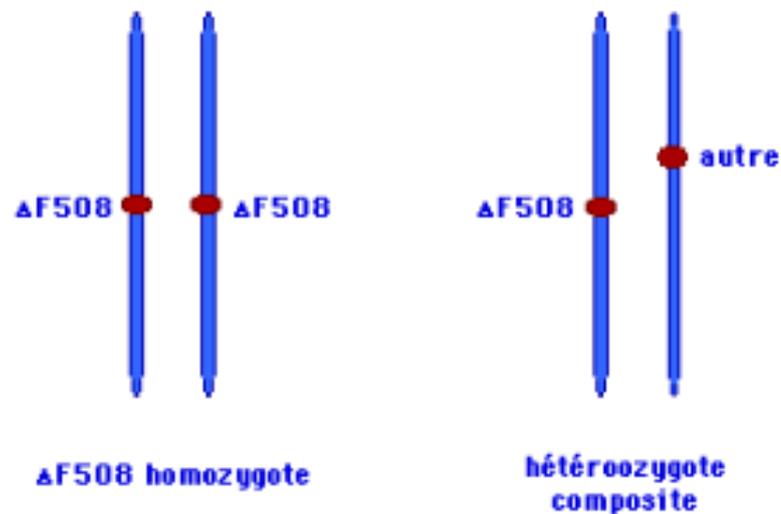
$$\text{Son risque est donc : } 1/27 \times 2/3 \times 1/4 = 2/324 = 1/162$$

On connaît plus de 2000 mutations différentes du gène CFTR responsables de formes plus ou moins graves de mucoviscidose..

Les techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui d'accéder très rapidement au génome individuel et de créer des banques de données permettant de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène.

Ainsi, la banque de données «CFTR France» contient les informations concernant le gène CFTR. Cette banque associe à chacun des allèles connus les troubles qu'il provoque chez le patient car les différents allèles mutés n'ont pas tous des conséquences aussi sévères.

De plus, les malades peuvent être «hétérozygote composite» ce qui rend complexe l'établissement de diagnostics.

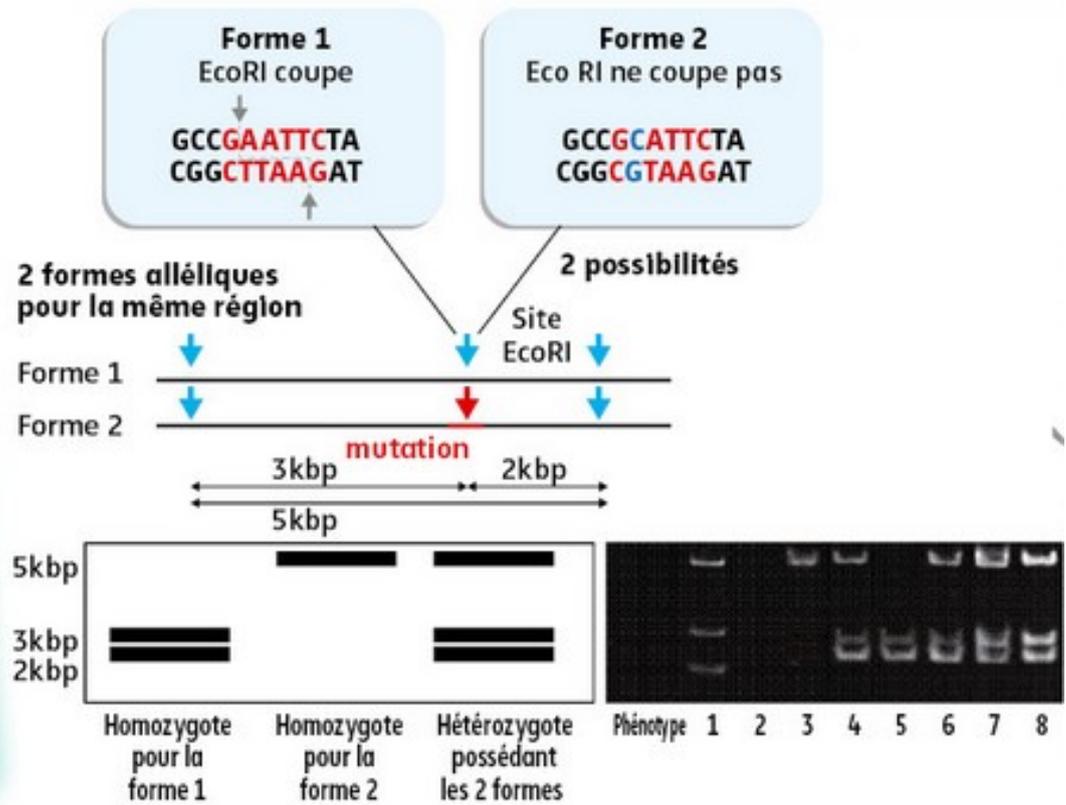




Détecter un allèle mutant du gène CFTR dans une famille par RFLP

PRINCIPE

La RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) est une technique basée sur le découpage des gènes par des enzymes sur des sites très précis. La mutation de ces sites rend impossible la découpe enzymatique. On fait ensuite migrer par électrophorèse les différents fragments géniques obtenus pour identifier la version allélique de l'individu que l'on compare à des témoins.



Principe de la méthode RFLP et résultat de l'électrophorèse pour détecter l'allèle mutant Δ F508.

Forme 1 : allèle non muté – L'enzyme coupe l'ADN en 2 fragments de 2 et 3 Kb

Forme 2 : allèle muté – l'enzyme ne coupe pas le fragment d'ADN : 1 seul fragment de 5 Kb

Ces fragments sont détectés par la technique de l'électrophorèse.

Les données recueillies sont transmises pour permettre d'établir les banques de données.

Les méthodes actuelles d'étude du génome



Machine automatisée de séquençage haut débit. La capacité de séquençage est de plus de 300 millions de paires de bases en une seule analyse prenant moins de 35 heures. Par comparaison, le génome humain fait 3 milliards de paires de bases.

« Le séquençage de nouvelle génération (NGS), est une technologie de séquençage d'ADN qui a révolutionné la recherche génomique. En utilisant le NGS, un génome humain entier peut être séquencé en une seule journée. [...] le NGS est complètement non sélectif et utilisé pour interroger des génomes [...] complets afin de découvrir des mutations et des gènes pathogènes entièrement nouveaux. »

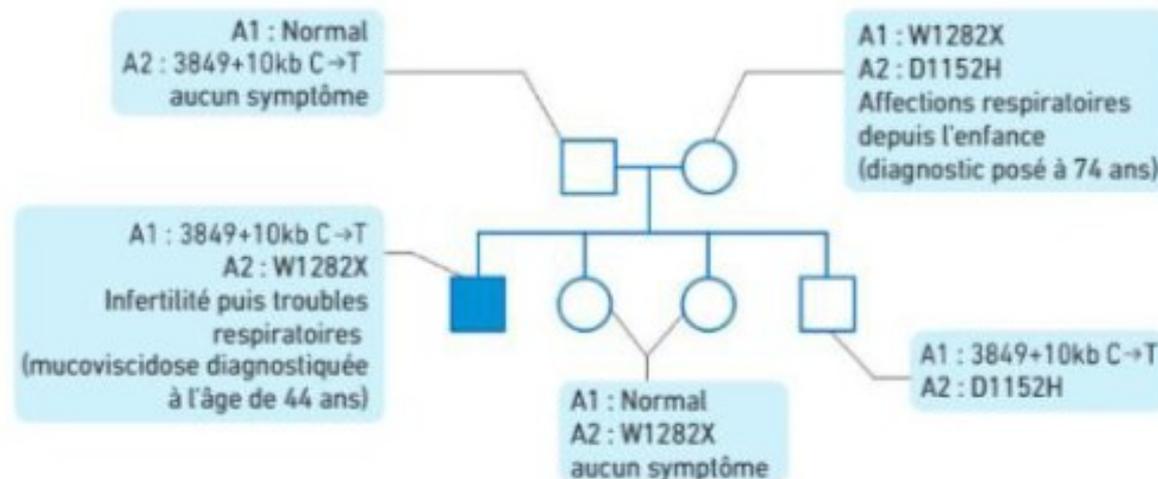
Source : S. Behjati, P. Tarpey, Archives of disease in childhood, education and practice edition (2013)

« Les nouvelles technologies produisent [...] tant de données – et de tant de types – qu'elles ne peuvent plus être interprétées par l'esprit humain seul. La bioinformatique est l'application de la technologie informatique à la compréhension et l'utilisation efficace des données biologiques et cliniques. C'est la discipline qui stocke, analyse et interprète les « big data » générées par les expériences des sciences de la vie, ou les données cliniques, en utilisant l'informatique. »

Source : Institut Suisse de Bioinformatique

Génotypage de la famille A présentée dans le document 1.

La famille A a fait l'objet d'une analyse génétique approfondie précisant les allèles du gène CFTR de chaque individu et les symptômes associés.



Le génotypage du père montre qu'il présente 2 allèles mutés dont l'un responsable de la mucoviscidose. Le fœtus présente donc un risque augmenté de mucoviscidose par rapport au calcul précédent puisque l'on sait que le père est porteur .

Son phénotype dépendra de l'association d'un allèle paternel avec un allèle maternel. Il faudrait faire un génotypage de la mère pour avoir une certitude.

Dans le cas de l'espèce humaine, l'identification des allèles portés par un individu se fonde d'abord sur l'étude d'arbres généalogiques.

En s'appuyant sur les règles de transmission des caractères héréditaires, on peut ainsi déterminer si un caractère est à transmission autosomique ou gonosomique, récessive ou dominante.

La détermination du mode de transmission d'un allèle permet, par exemple dans le cas d'une maladie d'origine génétique, de procéder à une évaluation du risque.

Les progrès dans le domaine de la génétique moléculaire (séquençage, PCR) permettent un accès de plus en plus rapide et de moins en moins coûteux aux données génétiques individuelles. Il est ainsi possible, grâce à des tests rapides de génotypage, de déterminer dans une famille où un risque de maladie génétique existe, quels allèles sont présents chez les parents et leurs enfants.

La bio-informatique permet aujourd'hui d'accéder à des bases de données provenant de milliers de personnes dans le monde ce qui peut poser des problèmes de bioéthique. L'utilisation des données doit donc être encadrée par la loi.

La constitution de ces bases de données informatiques a rendu possible l'identification d'associations entre certains gènes mutés et certains phénotypes permettant l'avancée des recherches et une meilleure prise en charge des patients.