

Sommaire

Liste des abbréviations	xv
Avant-Propos de l'Édition Anglaise	xvii
Avant-Propos de l'Édition Francophone	xviii
Comment utiliser ce livre	xx

Chapitre 1 – Que nous apprend l'histoire familiale ?

1.1.	Études de cas	1
	Cas 1 - Famille Aubry	1
	Cas 2 - Famille Bonnet	2
	Encadré 1.1 - Manifestations cliniques de la mucoviscidose	3
	Cas 3 - Famille Choudhary	3
	Cas 4 - Famille Dubois	4
	Cas 5 - Famille Étienne	4
	Cas 6 - Famille Faure	5
1.2.	Pour bien commencer	6
	Encadré 1.2 - Comment reprendre l'histoire familiale et dessiner un arbre généalogique ?	6
1.3.	Investigations des patients	6
	Cas 1 - Famille Aubry	7
	Cas 2 - Famille Bonnet	8
	Cas 3 - Famille Choudhary	9
	Encadré 1.3 - Liens de famille	10
	Cas 4 - Famille Dubois	10
	Cas 5 - Famille Étienne	11
	Cas 6 - Famille Faure	12
1.4.	Pour aller plus loin	13
	L'art d'interpréter un arbre généalogique	13
	Encadré 1.4 - Résumé des modes d'hérédité	14
	Pénétrance et expressivité : un piège classique de l'interprétation et du conseil génétique	16
	Fiche maladie 1 - Neurofibromatose de type 1 (OMIM 162200)	18
	Les modes d'hérédité plus rares	18
	Quelques autres problèmes dans l'interprétation d'un arbre généalogique	20
	Mosaïcisme	20
1.5.	Références	22
	Livre de références	22
	Sites Web anglophones	22
	Sites Web francophones	22
	Sites Webs portail	22
1.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	23
1.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	25
	QAE 1, 2 et 3	25
	QAE 3	25
	QAE 4	25

Chapitre 2 – Comment étudier les chromosomes d'un patient ?

2.1.	Études de cas	27
	Cas 7 – Famille Garcia	27
	Cas 8 – Famille Henry	28
	Cas 9 – Famille Innocenti	28
2.2.	Pour bien commencer	29
	Importance des anomalies chromosomiques pour le clinicien	29
	Comment réaliser un examen des chromosomes	29
	Encadré 2.1 – Consentement éclairé et test génétique	29
	Encadré 2.2 – Tissus utilisés pour un examen chromosomique	30
	Encadré 2.3 – Cytogénétique : glossaire et nomenclature des anomalies	31
	Anomalies chromosomiques	32
	Pourquoi avons-nous des chromosomes ?	32
	Encadré 2.4 – Syndromes dus à des anomalies du nombre de chromosomes	34
	Encadré 2.5 – Syndromes microdélétionnels récurrents	35
	Centromères et télomères	35
	Comportement des chromosomes durant la division cellulaire	36
2.3.	Investigations des patients	40
	Cas 7 – Famille Garcia	40
	Cas 8 – Famille Henry	40
	Cas 9 – Famille Innocenti	43
	Cas 5 – Famille Étienne	44
2.4.	Pour aller plus loin	47
	Qu'est-ce qu'un chromosome ?	47
	Anomalie chromosomique de nombre ou de structure	48
	Anomalies équilibrées et déséquilibrées	49
	Anomalie constitutionnelle ou en mosaïque	51
	Fiche maladie 2 – Syndrome ATRX (α -thalassémie – retard mental) : une maladie de la chromatine	53
2.5.	Références	54
	Articles cités	54
	Sites Webs anglophones	54
	Sites Web francophones	55
2.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	55
2.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	56
	QAE 1a	56
	QAE 2a	56

Chapitre 3 – Comment les gènes fonctionnent-ils ?

3.1.	Études de cas	57
	Cas 10 – Famille Janssens	57
3.2.	Pour bien commencer	58
	Structure des acides nucléiques	59
	Encadré 3.1 – À propos des unités	60
	La structure des gènes : introns et exons	60
	Encadré 3.2 – Extrémités 3' et 5'	±+
	Épissage du transcrit primaire	62
	Traduction – le code génétique	63
	Encadré 3.3 – Le cadre de lecture	64
	Après la traduction	64
	Encadré 3.4 – Les microfibrilles : du gène à la structure multiprotéique	65
3.3.	Investigations des patients	66
	Cas 5 – Famille Étienne	66
	Cas 10 – Famille Janssens	66

Cas 1 - Famille Aubry	67
Cas 2 - Famille Bonnet	67
Cas 3 - Famille Choudhary	68
Cas 4 - Famille Dubois	68
Cas 6 - Famille Faure	69
Cas 7 - Famille Garcia	70
Cas 8 - Famille Henry	70
Cas 9 - Famille Innocenti	70
3.4. Pour aller plus loin	70
Un peu de biochimie	70
Encadré 3.5 - Structure chimique de A, T, G, C et U	71
Des gènes bien plus grands qu'il n'y paraît	71
Encadré 3.6 - Structure des protéines et des acides aminés, et leur code	72
Allumer ou éteindre un gène : la transcription et son contrôle	72
Un gène peut coder plus d'une protéine	74
Encadré 3.7 - Le projet Génome Humain (<i>Human Genome Project</i>)	75
Pourquoi tant d'ADN ?	77
Le monde caché des ARN	78
Encadré 3.8 - Les ARN fonctionnels non codants	79
Fiche maladie 3 - Le syndrome de Williams (OMIM 194050)	79
3.5. Références	81
Articles cités	81
Livres de références	81
Sites Web anglophones	81
3.6. Questions d'auto-évaluation (QAE)	81
3.7. Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	83
QAE 2	83
QAE 3	83
QAE 4	83

Chapitre 4 - Comment étudier l'ADN ?

4.1. Études de cas	85
Cas 11 - Famille Kavanagh	85
Cas 12 - Famille Leroy	86
Cas 13 - Famille Moreau	87
Encadré 4.1 - Malformations, déformations, dysplasies, syndromes	88
4.2. Pour bien commencer	88
L'hybridation des acides nucléiques	88
Les tests d'ADN basés sur l'hybridation	89
Encadré 4.2 - Principe du Southern blot	91
Encadré 4.3 - Endonucléases de restriction	94
Encadré 4.4 - Électrophorèse sur gel	95
Amplifier une séquence d'intérêt	95
Encadré 4.5 - Amplifier une séquence par clonage de l'ADN	96
La PCR	97
Encadré 4.6 - Comprendre la PCR	99
4.3. Investigations des patients	100
Cas investigués en utilisant une méthode d'hybridation	101
Cas 11 - Famille Kavanagh	101
Cas 12 - Famille Leroy	102
Cas 7 - Famille Garcia	103
Cas 8 - Famille Henry	104
Cas 13 - Famille Moreau	104
Cas analysés par PCR	105
Cas 9 - Famille Innocenti	105
Cas 4 - Famille Dubois	106
Cas 1 - Famille Aubry	108
Encadré 4.7 - Législation française, suisse, belge et canadienne sur l'utilisation des tests génétique à des fins (non) médicales	110

4.4.	Pour aller plus loin	111
	PCR quantitative	113
	La PCR en temps réel	113
	Étudier l'ARN	113
	Analyser la protéine	114
	Peinture chromosomique	115
	Fiche maladie 4 – Maladies par expansion d'une répétitions de nucléotides	115
4.5.	Références	118
	Livres de références	118
	Sites Web anglophones	118
	Sites Web francophones sur éthique et législation	118
4.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	119
4.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	121
	QAE 1a	121
	QAE 4	121

Chapitre 5 – Comment rechercher des mutations ?

5.1.	Étude de cas	123
	Cas 14 – Famille Nicolaïdes	123
5.2.	Pour bien commencer	124
	Le séquençage : le test ultime	124
	Encadré 5.1 – La technique de Sanger	127
	Détecter des changements spécifiques de séquence	127
	Méthodes permettant d'identifier la présence d'une modification de séquence exonique	129
	Méthodes permettant d'identifier la duplication ou la délétion d'un exon entier	132
5.3.	Investigations des patients	133
	Où en sommes-nous ?	133
	Cas 2 – Famille Bonnet	134
	Encadré 5.2 – Nomenclature des mutations : principes de base	137
	Cas 14 – Famille Nicolaïdes	137
	Cas 6 – Famille Faure	139
5.4.	Pour aller plus loin	140
	Détection de mutation avec des puces ADN	141
	D'autres méthodes de génotypage ou de séquençage de l'ADN	142
5.5.	Références	143
	Livres de références	143
	Sites Web francophones	143
	Fiche maladie 5 – Syndrome du QT long	144
5.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	146
5.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	147
	QAE 2	147
	QAE 3	147

Chapitre 6 – Que font les mutations ?

6.1.	Étude de cas	149
	Cas 15 – Famille Oger	149
6.2.	Pour bien commencer	150
	Encadré 6.1 – Les mutations étudiées dans cette section	151
	Duplication ou délétion d'un gène entier	151
	Interruption d'un gène	151
	Mutations qui affectent la transcription d'une séquence codante intacte	152
	Mutations qui affectent l'épissage du transcrypt primaire	153

	Mutations qui modifient la longueur de l'ARNm	155
	Mutations qui provoquent des erreurs de traduction sans altérer la longueur de l'ARNm	157
6.3.	Investigations des patients	158
	Cas 1 - Famille Aubry	158
	Cas 2 - Famille Bonnet	159
	Cas 4 - Famille Dubois	159
	Cas 6 - Famille Faure	160
	Cas 11 - Famille Kavanagh	160
	Cas 14 - Famille Nicolaïdes	161
	Cas 15 - Famille Oger	162
	Encadré 6.2 - Biosynthèse des collagènes	163
6.4.	Pour aller plus loin	164
	Gain ou perte de fonction ?	165
	Dominance ou récessivité ?	167
	Comprendre le phénotype	167
	Corrélations génotype phénotype	168
	Encadré 6.3 - Relations génotype phénotype dans les mutations des gènes <i>FGFR</i>	169
	Prédire un phénotype : le problème des mutations faux-sens	171
	Les effets de dose et la pathogénie des anomalies chromosomiques	172
	Les mutations somatiques	173
	Comment surviennent les mutations ?	174
	Fiche maladie 6 - Pathologie moléculaire des mutations du gène du récepteur aux androgènes <i>AR</i>	175
6.5.	Références	177
	Livres de références	177
	Sites Web anglophones	177
6.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	177
	Encadré 6.4 - Séquence partielle du gène <i>PAX3</i> (pour les questions d'auto-évaluation)	178
6.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	179
	QAE 1	179
	QAE 2	180
	QAE 3	180
	QAE 4	180

Chapitre 7 – Qu'est-ce que l'épigénétique ?

7.1.	Études de cas	181
	Cas 16 - Famille Portillo	181
	Encadré 7.1 - Types et fonctions des lymphocytes	182
	Cas 17 - Famille Qian	182
7.2.	Pour bien commencer	183
	Cas 18 - Famille Roux	183
	Dosage génique et compensation pour le chromosome X	184
	L'empreinte parentale – ou pourquoi nous avons besoin d'un père et d'une mère	185
	La méthylation de l'ADN : un outil universel pour l'inactivation de l'X et l'empreinte	186
	Étudier la méthylation de l'ADN	188
7.3.	Investigations des patients	189
	Cas 4 - Famille Dubois	189
	Cas 9 - Famille Innocenti	190
	Cas 16 - Famille Portillo	191
	Cas 17 - Famille Qian et 18 - Famille Roux	193
7.4.	Pour aller plus loin	198
	Les dinucléotides CpG sont des points chauds de mutation	198
	Inactivation de l'X et translocation X-autosome chez une femme	199
	Autres maladies en relation avec une anomalie de l'empreinte	199
	À quoi l'empreinte peut-elle bien servir ?	200
	Quelle est l'importance des effets épigénétiques ?	201
	Fiche maladie 7 - Le syndrome de Rett	202

7.5.	Références	203
	Livres de références	203
	Articles cités	203
7.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	204
7.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	205
	QAE 1	205
	QAE 6	205
	QAE 7	205

Chapitre 8 – Comment nos gènes modulent-ils notre métabolisme, les réponses aux médicaments et le système immunitaire ?

8.1.	Études de cas	207
	Cas 19 - Famille Schmidt	207
	Cas 20 - Famille Timmermans	208
8.2.	Pour bien commencer	208
	Les erreurs innées du métabolisme	209
	Encadré 8.1 - Un peu d'histoire	211
	Pharmacogénétique	212
	Encadré 8.2 - Délétions et conversions du gène responsable du déficit en 21-hydroxylase	214
	Immunogénétique	216
8.3.	Investigations des patients	218
	Cas 19 - Famille Schmidt	218
	Cas 20 - Famille Timmermans	221
	Cas 16 - Famille Portillo	222
8.4.	Pour aller plus loin	224
	Les erreurs innées du métabolisme	224
	Encadré 8.3 - Incapacité à produire de la vitamine C - Une erreur innée du métabolisme universelle chez les êtres humains	225
	Encadré 8.4 - L'intolérance au lactose, un polymorphisme métabolique fréquent	226
	Pharmacogénétique	228
	Immunogénétique	230
	Fiche maladie 8 - Les porphyries	231
8.5.	Références	233
	Sites électroniques utiles	234
8.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	234
8.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	235
	QAE 2	235
	QAE 5	235

Chapitre 9 – Comment peut-on identifier le gène responsable d'une maladie mendélienne ?

9.1.	Étude de cas	237
	Dyschromatose symétrique héréditaire	237
9.2.	Pour bien commencer	238
	Le concept de clonage positionnel	238
	Encadré 9.1 - Deux exemples historiques de clonage sans étude de ségrégation	239
	Principe de la cartographie génétique	240
	Les difficultés de la cartographie génétique chez l'homme	242
	Protocole type d'une étude de liaison	244
	La fin de la quête : tester les gènes candidats	245
9.3.	Investigation des patients	246

9.4.	Pour aller plus loin	252
	Localiser une région candidate (pour une maladie) ou un gène candidat grâce aux anomalies chromosomiques	252
	Diagnostic génétique indirect par des marqueurs flanquants	252
	Fiche maladie 9 – Syndrome de Rubinstein-Taybi	254
9.5.	Références	255
	Livres de références	255
	Articles cités	255
	Sites Web	255
9.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	256
9.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	257
	QAE 1	257
	QAE 2	258
	QAE 4	258

Chapitre 10 – Pourquoi certaines affections sont-elles fréquentes et d'autres rares ?

10.1.	Étude de cas	259
	Cas 21 – Famille Ulmer	259
10.2.	Pour bien commencer	260
	Fréquences géniques	260
	Encadré 10.1 – La distribution de Hardy-Weinberg	261
	Le modèle de Hardy-Weinberg permet de calculer le risque d'être porteur	262
	Changement des fréquences géniques	263
	Facteurs déterminant les fréquences géniques	264
	Avantage lié au caractère hétérozygote	265
	Avantage lié au caractère hétérozygote ou effet fondateur ?	266
10.3.	Investigations des patients	267
	Cas 21 – Famille Ulmer	267
	Encadré 10.2 – Quel est le risque qu'un germain en bonne santé dans une fratrie soit porteur d'une mutation ?	268
	Cas 3 – Famille Choudhary	268
	Encadré 10.3 – Calcul des effets de consanguinité	269
10.4.	Pour aller plus loin	271
	Mutation et sélection	271
	Quelle est la probabilité pour la descendance issue d'un mariage consanguin de développer une maladie récessive ?	273
	Peut-on faire disparaître une maladie génétique ?	273
	Encadré 10.4 – Des individus traités pour une affection génétique devraient-ils éviter d'avoir des enfants ?	274
	Fiche maladie 10 – Maladies finlandaises et maladies juives	275
10.5.	Références	276
	Articles cités	276
10.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	276
10.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	278
	QAE 2	278
	QAE 3	278
	QAE 4	278
	QAE 5	278
	QAE 6	278

Chapitre 11 – Quand un dépistage est-il indiqué ?

11.1.	Étude de cas	279
	Cas 22 – Famille Vlasi	279
11.2.	Pour bien commencer	280
	Dépistage <i>versus</i> test diagnostic	280
	Encadré 11.1 – Paramètres d'un test de dépistage	281
	Quand dépister ?	281
	Qui dépister ?	282
	Comment dépister ?	283
11.3.	Investigations des patients	283
	Cas 8 – Famille Henry	283
	Encadré 11.2 – Quel est le meilleur test de diagnostic prénatal pour la trisomie 21 ?	285
	Cas 22 – Famille Vlasi	286
	Cas 4 – Famille Dubois	287
	Cas 2 – Famille Bonnet	288
	Cas 21 – Famille Ulmer	290
11.4.	Pour aller plus loin	291
	Quelles affections devraient être dépistées ?	291
	Encadré 11.3 – Le risque attribuable	292
	Encadré 11.4 – Critères utilisés par le Comité de Dépistage National au Royaume-Uni	294
	Encadré 11.5 – Dépistage génétique de facteurs liés au « style de vie »	295
11.5.	Références	297
	Articles	297
	Sites Web anglophones	297
	Fiche maladie 11 – Hypercholestérolémie familiale	298
11.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	299
11.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	300
	QAE 4	300
	QAE 5	300

Chapitre 12 – Le cancer est-il génétique ?

12.1.	Études de cas	301
	Cas 23 – Famille Willems	301
	Cas 24 – Famille Xenakis	302
12.2.	Pour bien commencer	303
	Sélection naturelle et évolution du cancer	303
	Encadré 12.1 – Les 6 propriétés essentielles d'une tumeur maligne	304
	Vaincre les défenses de l'organisme	304
	Encadré 12.2 – L'instabilité chromosomique des cellules cancéreuses	305
	Une vie éternelle : l'importance des télomères	305
	Les oncogènes	307
	Fonction et activation des oncogènes	309
	Encadré 12.3 – Le chromosome de Philadelphie et le gène chimère <i>BCR-ABL</i>	311
	Gène suppresseur de tumeur	312
	Confirmation de l'hypothèse du double événement	313
	Les fonctions normales des gènes suppresseurs de tumeur	315
	Encadré 12.4 – Le point de contrôle G1-S	316
	En désespoir de cause : l'apoptose	318
12.3.	Investigations des patients	318
	Cas 20 – Famille Timmermans	318
	Cas 23 – Famille Willems	319
	Cas 24 – Famille Xenakis	323
12.4.	Pour aller plus loin	326
	Cancer du colon héréditaire sans polype	326
	Le développement en plusieurs étapes du cancer	327

Les facteurs épigénétiques dans le cancer	329
Le cancer du sein et le cancer du colon familiaux sont-ils des affections véritablement multifactorielles ?	329
Les profils d'expression des tumeurs	330
Fiche maladie 12 – Maladie de Von Hippel-Lindau	332
12.5. Références	334
Sites Web utiles	335
12.6. Questions d'auto-évaluation (QAE)	335
12.7. Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	336
QAE 1	336
QAE 3	336

Chapitre 13 – Faut-il tester la susceptibilité génétique aux maladies fréquentes ?

13.1. Études de cas	337
Cas 25 – Famille Yamamoto	337
Cas 26 – Famille Zuabi	338
13.2. Pour bien commencer	339
Les deux modèles de déterminisme génétique	339
Caractères phénotypiques dichotomiques <i>versus</i> quantitatifs	340
La théorie polygénique	340
Investigation du caractère génétique des maladies complexes	341
Encadré 13.1 – Susceptibilité polygénique à une maladie	342
Identifier les facteurs de susceptibilité par une étude de liaison	344
Étude des paires de germains	344
Études d'association	345
13.3. Investigations des patients	348
La maladie d'Alzheimer	348
Encadré 13.2 – Liaison et association	349
Cas 25 – Famille Yamamoto	349
Encadré 13.3 – Seuils de signification lors des études de liaison couvrant l'entièreté du génome	351
Le diabète de type 2	353
Cas 26 – Famille Zuabi	353
13.4. Pour aller plus loin	357
Problèmes rencontrés avec les études d'association	357
Le projet HapMap : une référence pour les études d'association	360
L'hypothèse « maladie fréquente – variant fréquent » est-elle vraiment adaptée ?	361
Que pouvons-nous en faire des facteurs de susceptibilité ?	362
Encadré 13.4 – Un cas hypothétique en 2010	364
Fiche maladie 13 – L'autisme	365
13.5. Références	367
13.6. Questions d'auto-évaluation (QAE)	368
13.7. Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	370
QAE 3	370
QAE 7	370
QAE 9	370

Chapitre 14 – Que pouvons-nous faire face à une maladie génétique ?

14.1. Étude de cas	371
14.2. Pour bien commencer	371
Le diagnostic	371
Évaluation du risque et conseil génétique	372
Encadré 14.1 – Introduction au calcul Bayésien en génétique	373
Réalisation d'un test génétique	374
Encadré 14.2 – Protocole de dépistage prédictif pour la maladie de Huntington	376
Traitement	379

14.3.	Investigations des patients	384
	Les possibilités de diagnostic prénatal	384
	Possibilités actuelles de traitement	386
	Les possibilités de thérapie génique	388
	Possibilités de thérapie cellulaire	389
14.4.	Pour aller plus loin	390
	La thérapie génique	390
	La thérapie basée sur les cellules souches	391
	Diagnostic et conseil génétique	392
	Les tests génétiques	393
	Traitement	393
14.5.	Références	400
14.6.	Questions d'auto-évaluation (QAE)	401
14.7.	Guide pour les questions d'auto-évaluation (QAE)	402
	QAE 3	402
	QAE 4	402
	QAE 5	403
	QAE 6	403

Réponses aux questions d'auto-évaluation

Chapitre 1	405
Chapitre 2	407
Chapitre 3	410
Chapitre 4	411
Chapitre 5	412
Chapitre 6	413
Chapitre 7	414
Chapitre 8	416
Chapitre 9	417
Chapitre 10	420
Chapitre 11	421
Chapitre 12	423
Chapitre 13	424
Chapitre 14	426

Glossaire	429
-----------	-----

Index	449
-------	-----