



GENOME ET VARIABILITE

La variabilité des génomes individuels humains

Partie 1 (2 x 2h, C. Borel, session 1 et 2 agenda)

Types et origine des variants

Partie 2 (2h, C. Borel, session 3 agenda)

Conséquences phénotypiques

Partie 3 (1h, C. Borel, session 4 agenda)

Source de la diversité humaine

HEREDITE

Les modes de transmission des maladies génétiques

Partie 1 (2h, M. Neerman-Arbez, session 5 agenda)

Partie 2 (1h, M. Neerman-Arbez, session 6 agenda)

Partie 3 (2h, C. Borel, session 7 agenda) Hérité complexe des maladies multifactorielles

Génétique et génomique du cancer (2h, T. Nospikel, session 8 agenda)

TD Génétique humaine (2h, M. Neerman-Arbez, C. Borel)



Iconographie

L'examen porte sur l'ensemble du cours !



EXEMPLE CLINIQUE



APPROCHE EXPERIMENTALE



QUESTION NON RESOLUE



POUR LES SPECIALISTES



BIEN CONNAITRE LES DETAILS

UNIQUEMENT PENDANT LE COURS

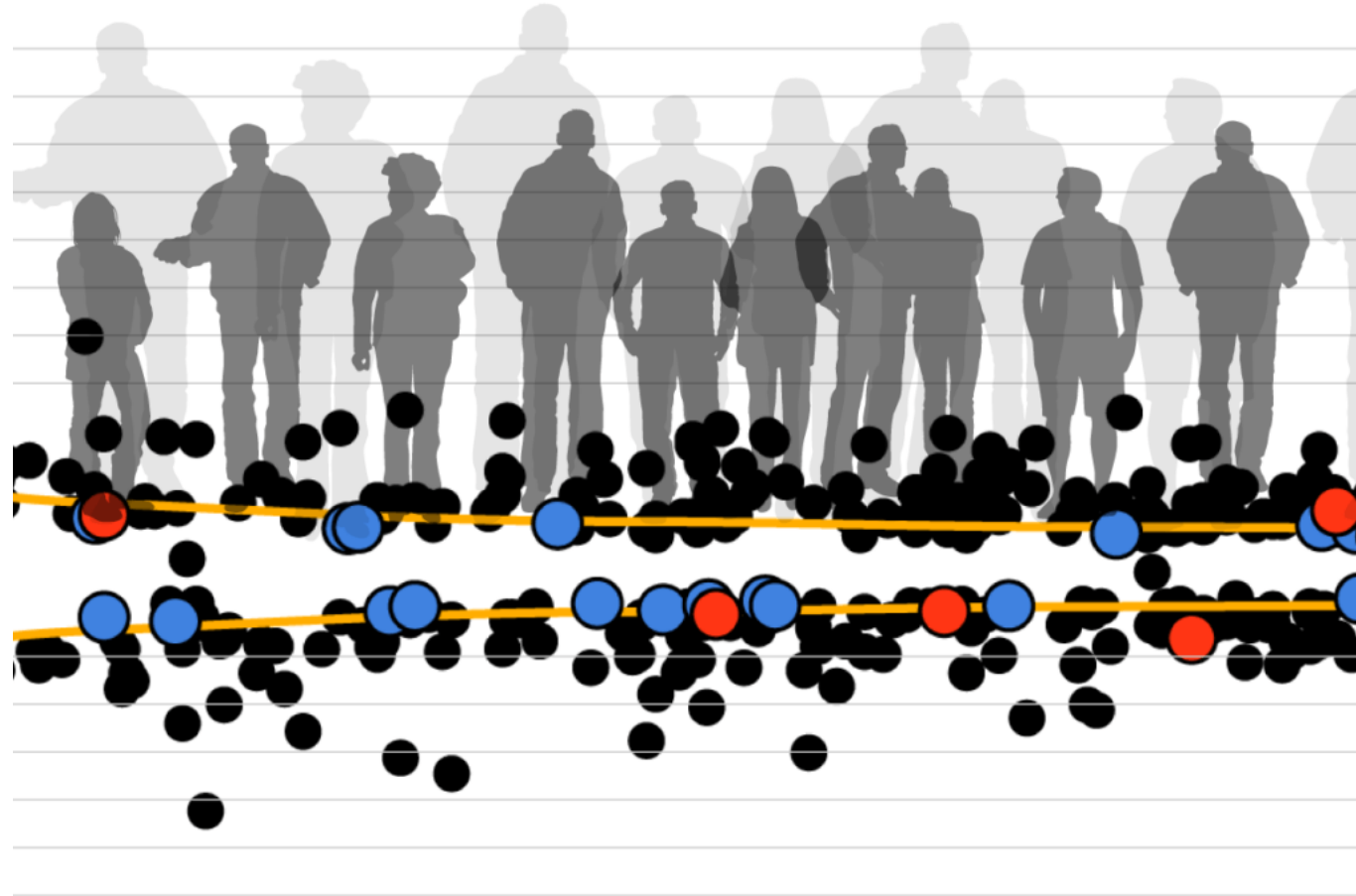
Web.speakup.info



Site web: <https://web.speakup.info/room/join/25952>
Numéro de salle speakup: 25952



Introduction aux traits complexes et aux maladies multifactorielles



Plan du cours

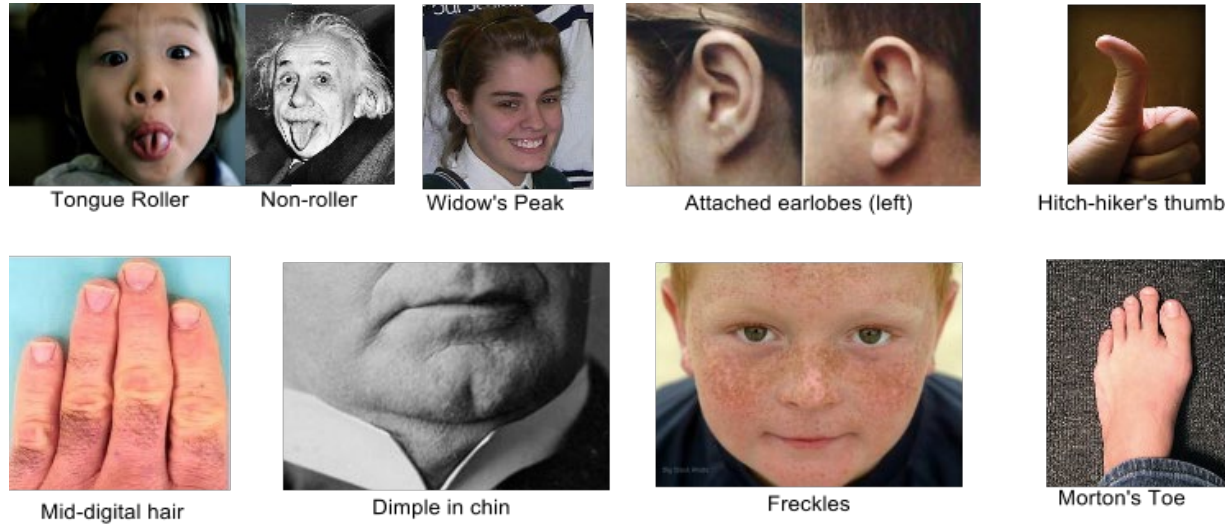
- 1- Les traits communs/complexes quantitatifs
- 2- Les maladies multifactorielles



Les traits/caractères/phénotypes communs
transmis par nos parents et que l'on peut transmettre à nos enfants

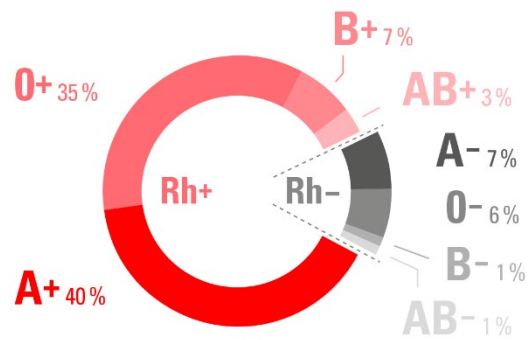
Traits communs discontinus (qualitatifs) hérités

Dichotomique: J'ai / j'ai pas



- Arriver à rouler sa langue
- Implantation des cheveux en V
- Lobe de l'oreille attaché/détaché
- Arriver à courber son pouce de la main
- Présence de poils sur les doigts
- Fossette du menton
- Tâches de rousseur
- Premier métatarse du pied plus petit
-

<https://lh3.googleusercontent.com/-Y-geUT92UA/UIHEYGz9MPi/AAAAAAAAAAk/vOCWWiBr38/s1600/Phenotypes.png>



<http://www.blutspende.ch/uploads/picture/translation/image/11190/blutgruppenverteilung.png>

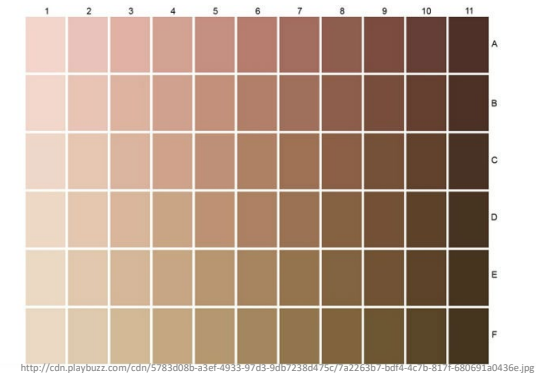
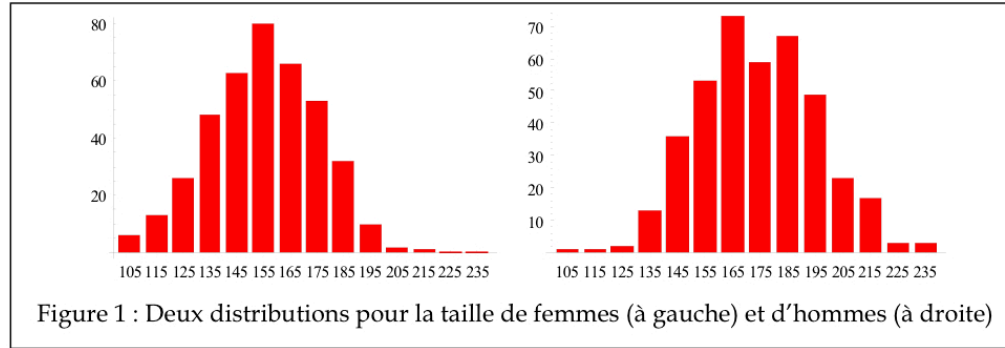
Plusieurs groupes sanguins

Traits communs continus (quantitatifs) hérités

Mesurables



https://www.equipmedical.com/files/rck/images/mesure_toise.jpg

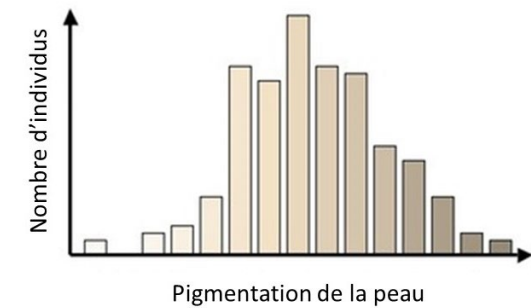


<http://cdn.playbuzz.com/cdn/5/83d08b-a3ef-4933-97d3-9db/238d4/5c7/a2263b7-bd4-4c76-817f-680e91e0436e.jpg>



<http://www.sante-hypnose.com/image/traitement-hypertension-arterielle-hypnose-102.jpg>

| ÂGE | MIN | NORMALE | MAX |
|-------------|----------|----------|----------|
| 1 à 12 mois | 75 / 50 | 90 / 60 | 100 / 75 |
| 1 à 5 ans | 80 / 55 | 95 / 65 | 110 / 79 |
| 6 à 13 ans | 90 / 60 | 105 / 70 | 115 / 80 |
| 14 à 19 ans | 105 / 73 | 117 / 77 | 120 / 81 |
| 20 à 24 ans | 108 / 75 | 120 / 79 | 132 / 83 |
| 25 à 29 ans | 109 / 76 | 121 / 80 | 133 / 84 |
| 30 à 34 ans | 110 / 77 | 122 / 81 | 134 / 85 |
| 35 à 39 ans | 111 / 78 | 123 / 82 | 135 / 86 |
| 40 à 44 ans | 112 / 79 | 125 / 83 | 137 / 87 |
| 45 à 49 ans | 115 / 80 | 127 / 84 | 139 / 88 |
| 50 à 54 ans | 116 / 81 | 129 / 85 | 142 / 89 |
| 55 à 59 ans | 118 / 82 | 131 / 86 | 144 / 90 |
| 60 à 64 ans | 121 / 83 | 134 / 87 | 147 / 91 |



Trait discontinu versus continu

Dans un population donnée



Trait hérité discontinu



ligne de cheveux sur le front en forme de V

-> distribution non gaussienne

Trait discontinu versus continu



Dans un population donnée



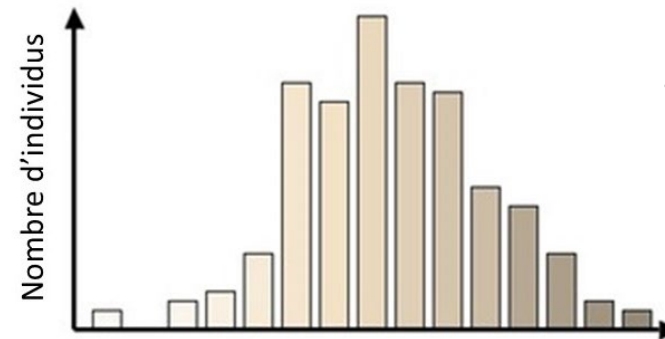
Trait héréditaire discontinu



ligne de cheveux sur le front en forme de V

-> distribution non gaussienne

Trait héréditaire continu



Pigmentation de la peau

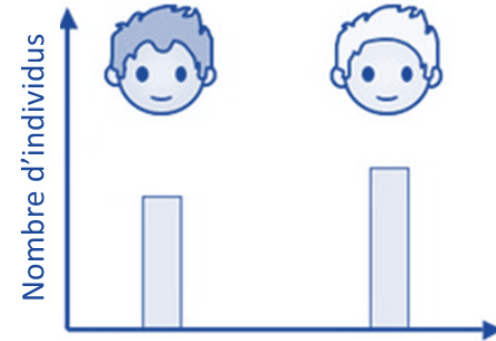
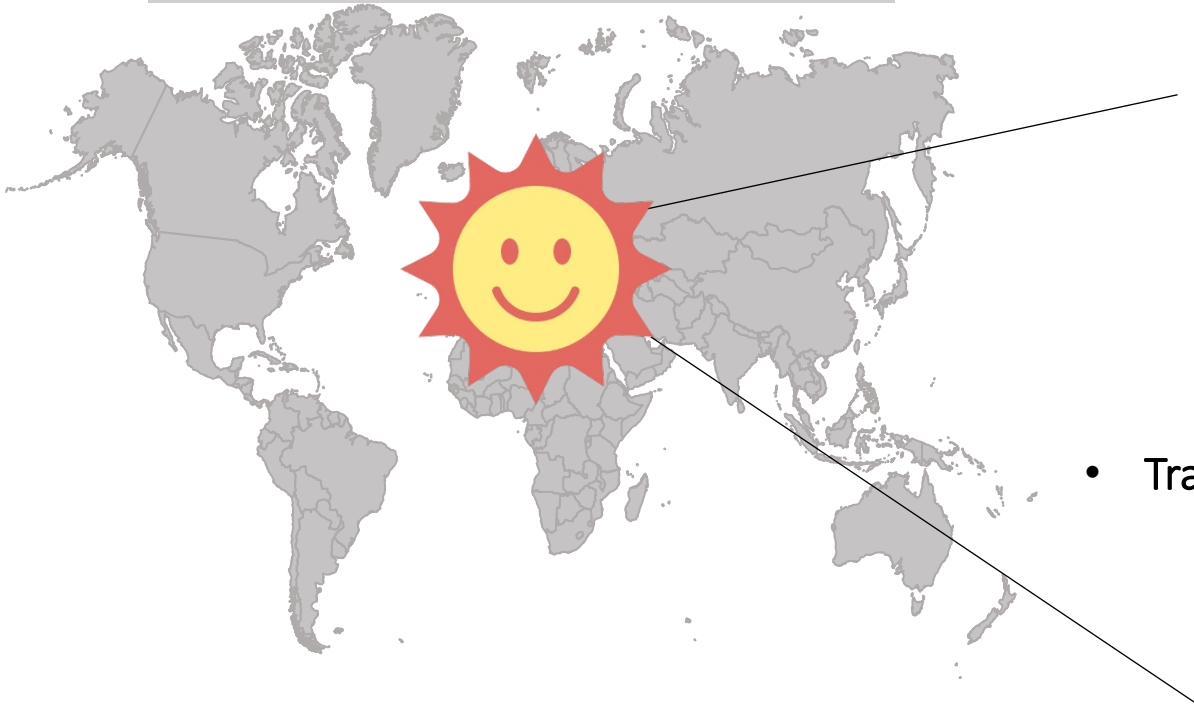
-> distribution gaussienne

Effet de l'environnement, trait discontinu versus continu



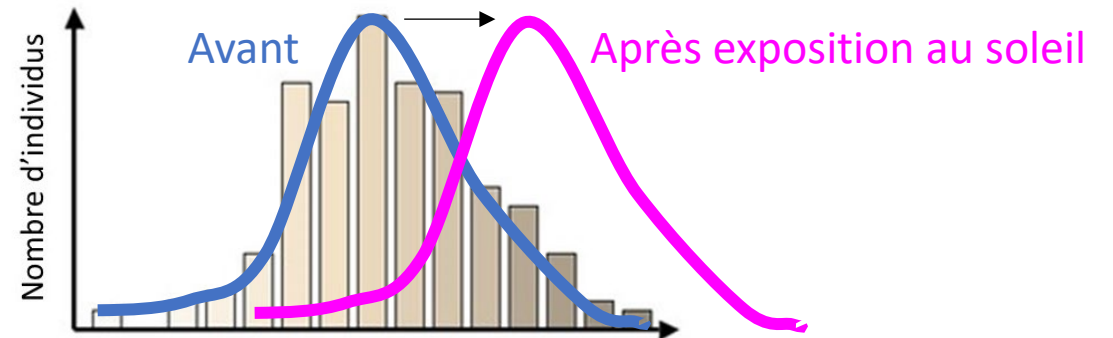
- Trait discontinu: non modifié par l'environnement

Dans un population donnée



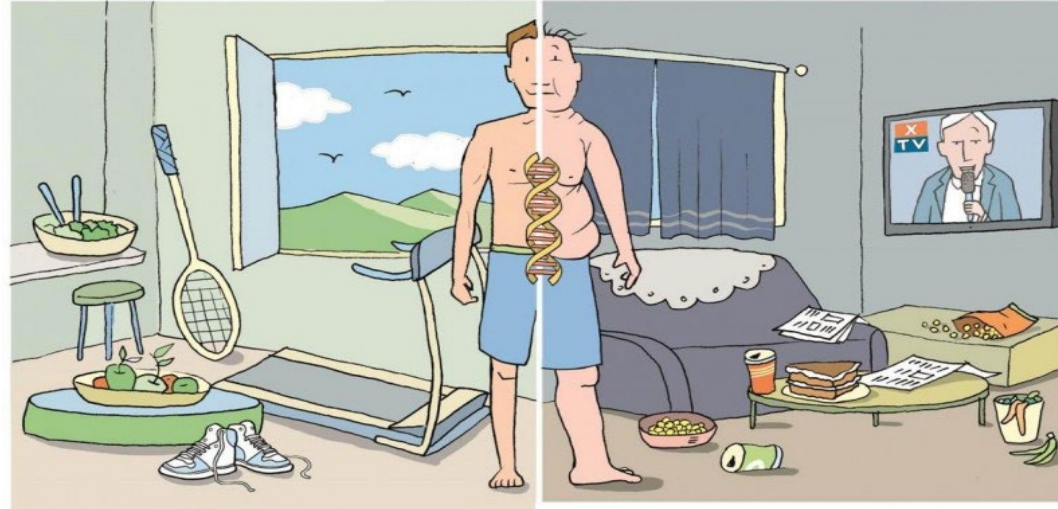
ligne de cheveux sur le front en forme de V

- Trait continu: modifié par l'environnement



Pigmentation de la peau

Notre environnement



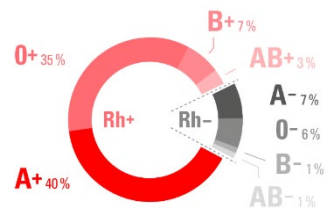
http://www.rtf.fr/sites/default/files/genetique_et_environment_affected_diffrentes_zones_du_cerveau.jpg

- style de vie: nutrition , exposition au stress, type de travail
- condition socio-économique
- infections bactériennes et virales
- prise de médicaments
- pollution
- situation géographique
- nutrition de la mère pendant la grossesse
- parents fumeurs
- toxicologie, addiction
- activités sportives intensives
- sommeil
- exposition au soleil ... etc.

Trait discontinu versus continu



100 % environnement
0% génétique

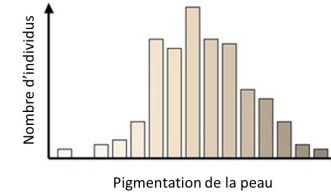


<http://www.blutspende.ch/uploads/picture/translation/immagine/11190/blutgruppenverteilung.png>



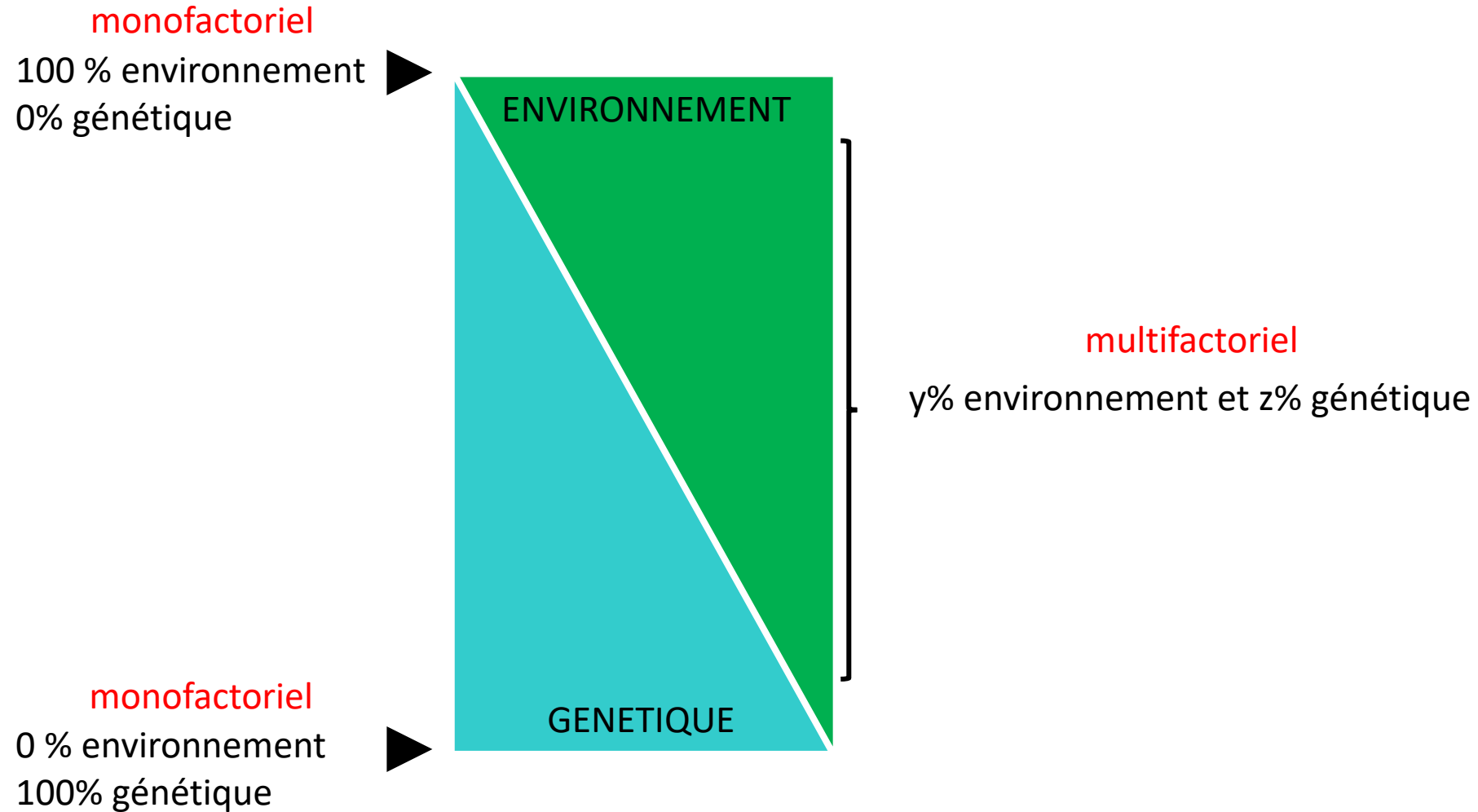
0 % environnement
100% génétique

y% environnement et z% génétique



https://www.equipmedical.com/files/fck/image/s/mesure_toise.jpg

Phénotype: somme des effets génétiques + somme des effets environnementaux

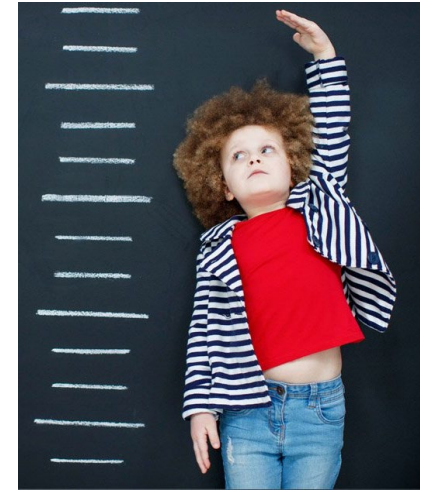


TRAITS COMPLEXES



Docteur-e, est-ce que notre futur enfant sera grand comme son grand-père?

Que répondez-vous à votre patiente ?



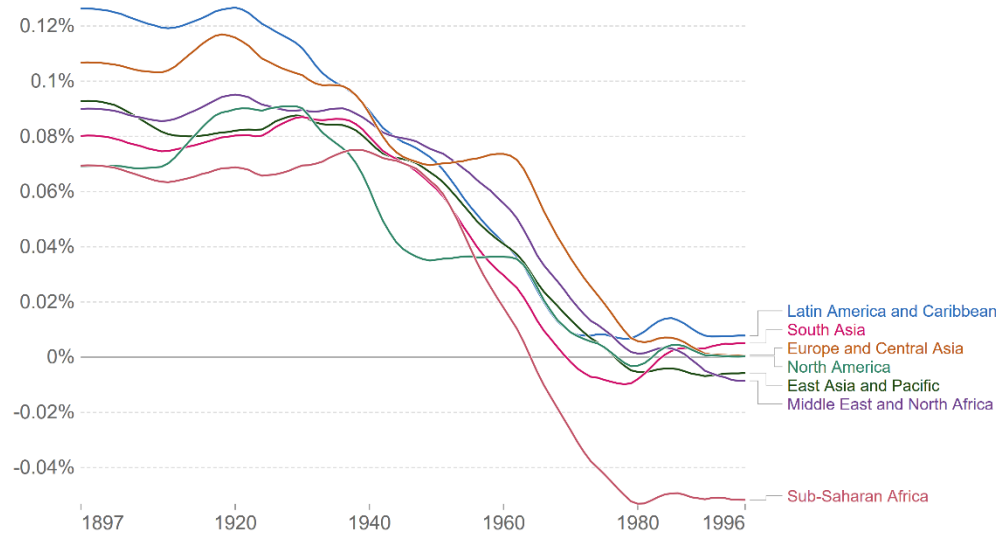
- A- tout dépend de vos origines ethniques
- B- tout dépendra du sexe de votre enfant
- C- qu'est-ce que "grand" signifie pour vous ?
- D- tout dépend de l'environnement dans lequel vous allez élever votre enfant
- E- tout dépend de vos tailles respectives et de celles des membres de votre famille
- F- il m'est impossible de prédire

L'évolution de la taille

Femme

Annual change in average female height, 1897 to 1996

The relative annual change in the mean height of adult women by year of birth. Data for the latest cohort (the year 1996) is therefore the mean height of women aged 18 in 2014. Positive values indicate an increase in average height; negative values indicate a decline.



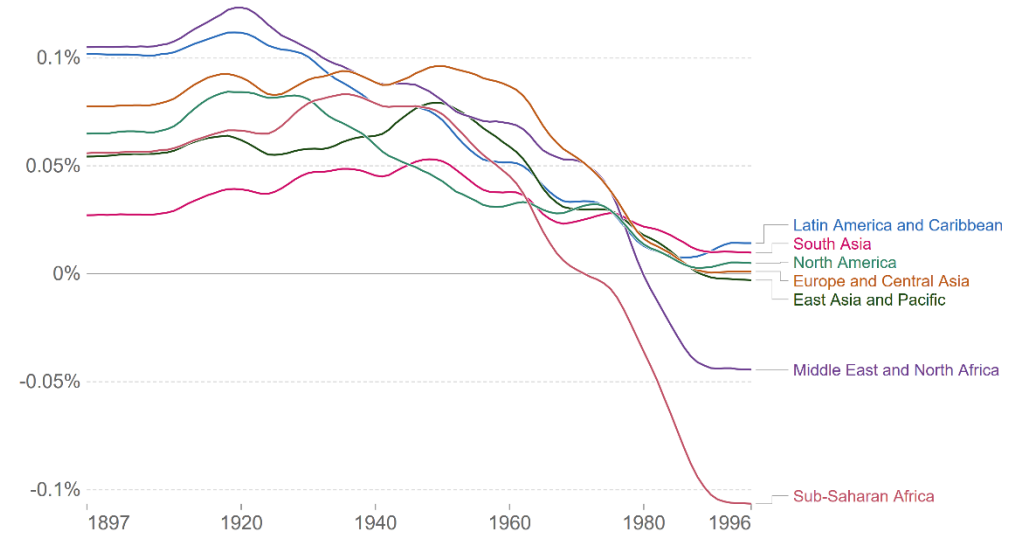
Source: NCD RisC (2017)

OurWorldInData.org/human-height • CC BY

Homme

Annual change in average male height, 1897 to 1996

The relative annual change in the mean height of adult men by year of birth. Data for the latest cohort (the year 1996) is therefore the mean height of men aged 18 in 2014. Positive values indicate an increase in average height; negative values indicate a decline.

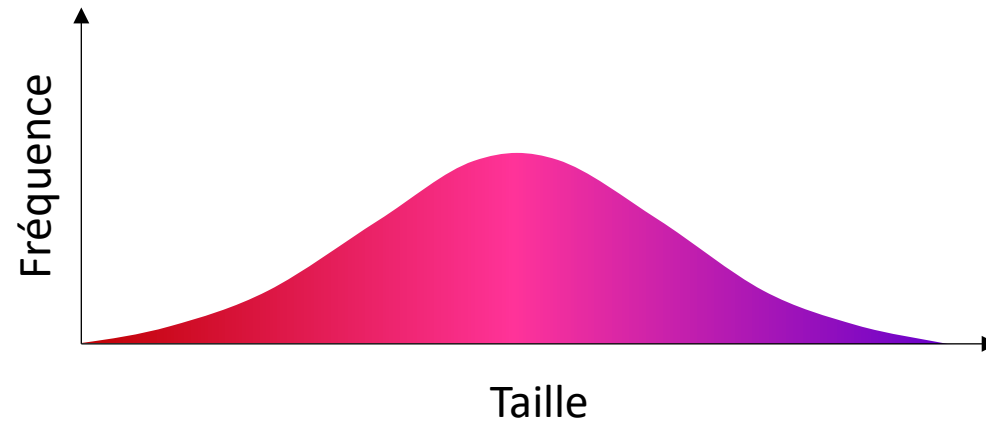


Source: NCD RisC (2017)

OurWorldInData.org/human-height • CC BY

-> tout dépend de vos origines ethniques / du sexe de votre enfant / sa date de naissance

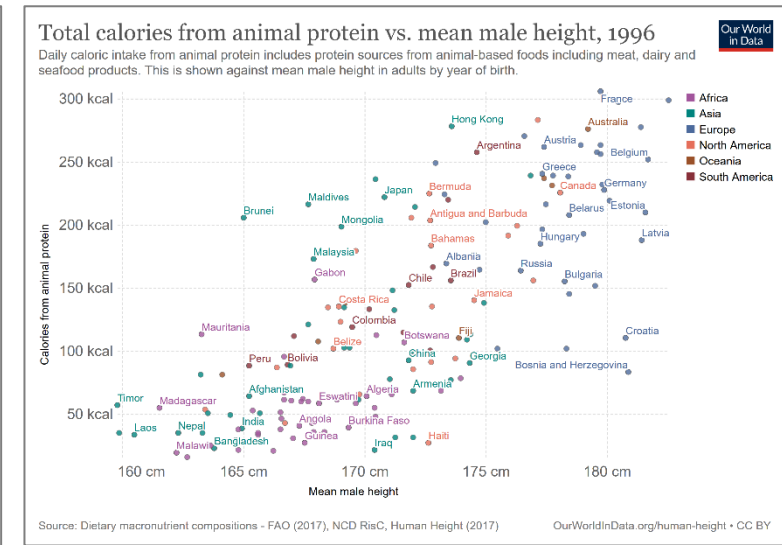
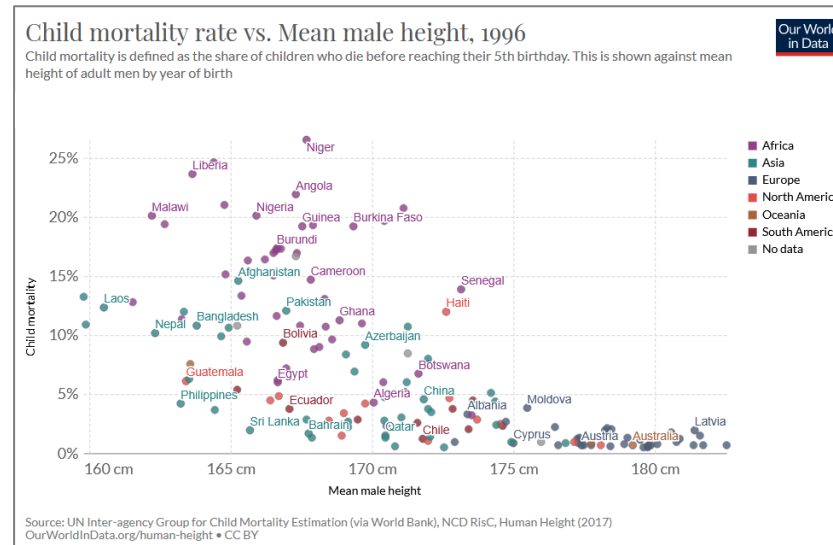
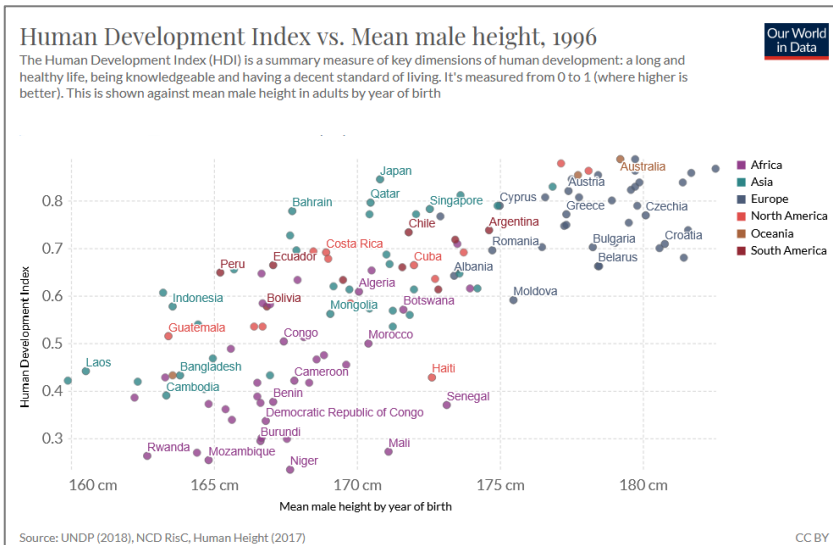
La distribution de la taille dans la population générale



C- qu'est-ce que "grand" signifie pour vous ?

L'effet de facteurs environnementaux sur la taille

Indice de développement humain (IDH)
niveau de développement global d'un pays

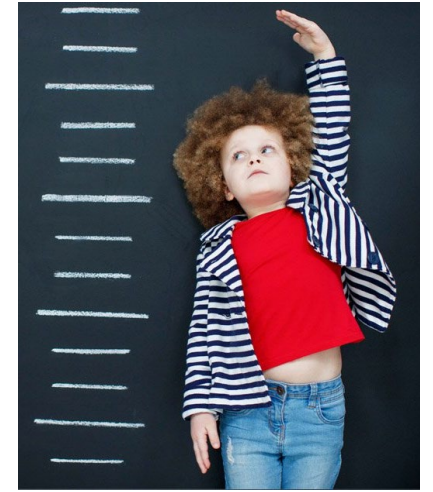


tout dépend de l'environnement dans lequel vous allez élever votre enfant

Ethnicité
Population générale
Environnement
XX versus XY
Histoire familiale
Prédiction

Docteur-e, est-ce que notre futur enfant sera grand comme son grand-père?

Que répondez-vous à votre patiente ?



A- tout dépend de vos origines ethniques

B- tout dépendra du sexe de votre enfant

C- qu'est-ce que "grand" signifie pour vous ?

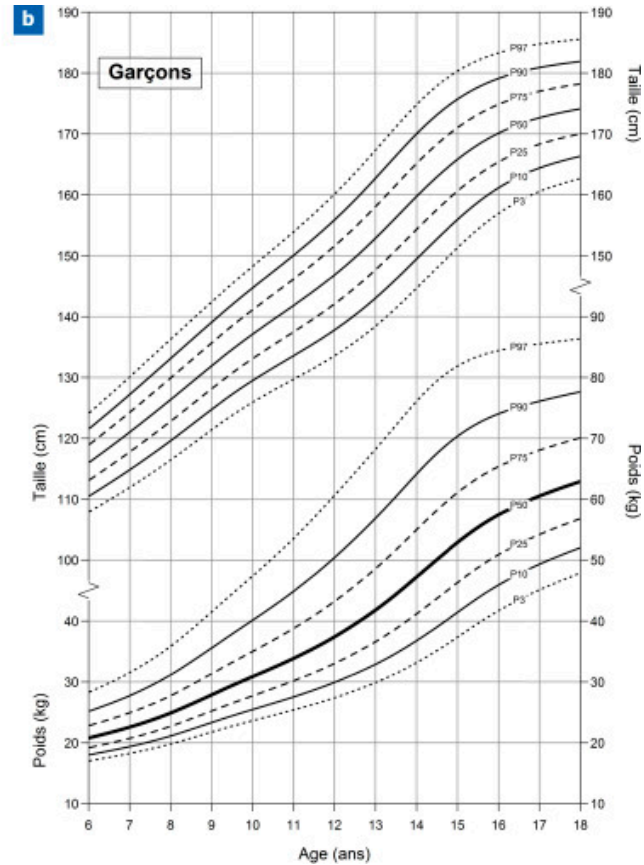
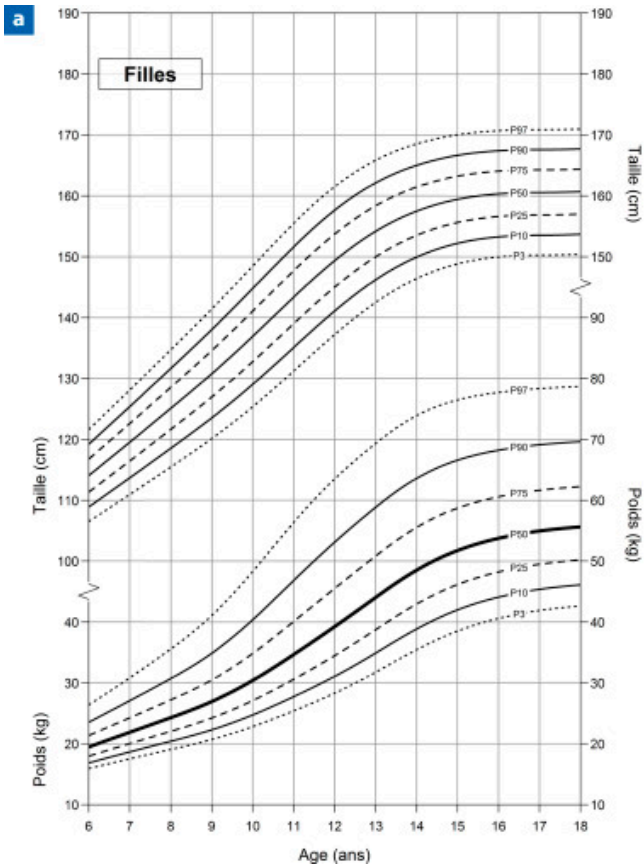
D- tout dépend de l'environnement dans lequel vous allez élever votre enfant

E- tout dépend de vos tailles respectives et de celles des membres de votre famille

F- il m'est impossible de prédire

Prédire la taille d'une personne

à partir de données épidémiologiques



- Courbes de croissance
 - Formules existantes
- ex. Formule de Tanner (1970) s'appuyant sur la taille des parents

Pour une fille : (taille de la mère + taille du père - 13) / 2

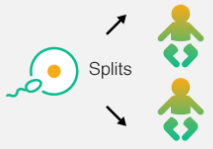
Pour un garçon : (taille de la mère + taille du père + 13) / 2

Analyse de population de jumeaux ou jumelles



Dans un population donnée

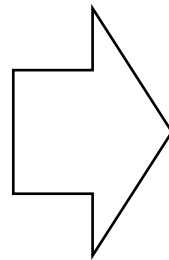
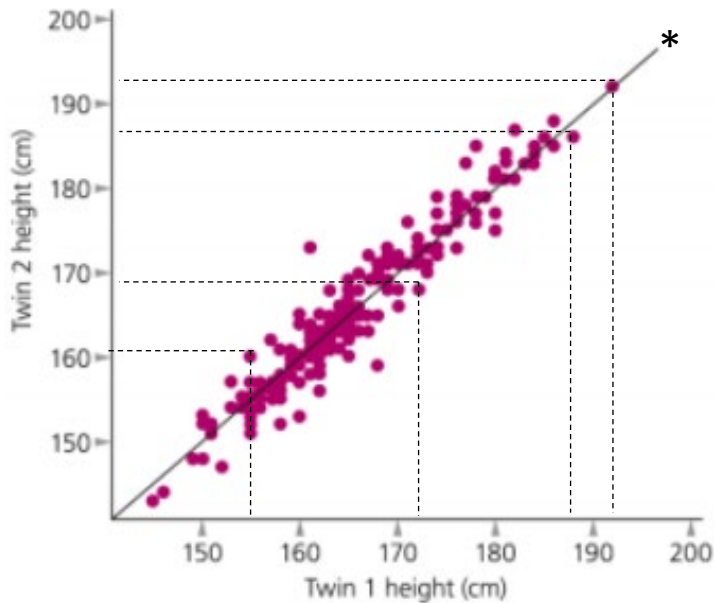
Jumeaux/elles
monozygotiques



Même génétique, même environnement familial

Patrimoine génétique:
100% identique

Jumeaux monozygotes (MZ)

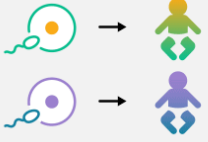


Que dire de la taille des individus MZ ?

Coefficient de corrélation MZ= 0.95

* La droite indique un coefficient de corrélation=1

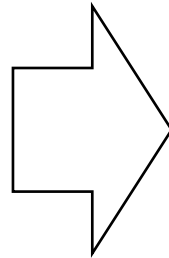
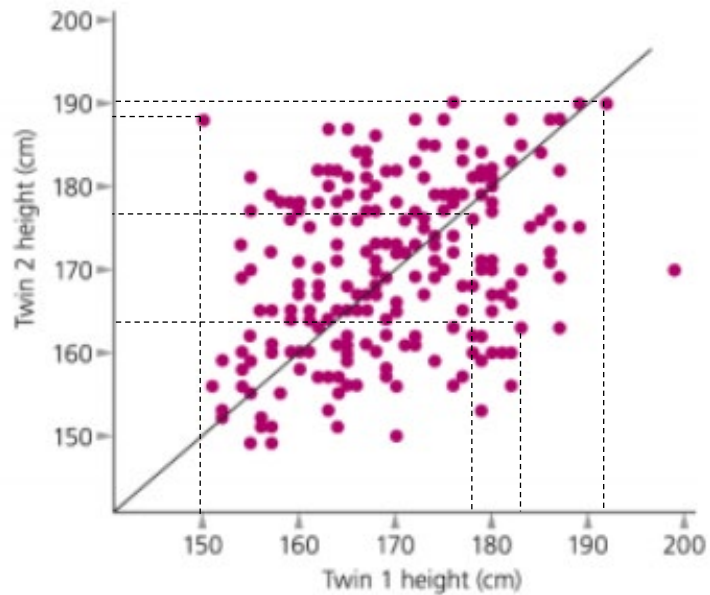
Jumeaux/elles
dizygotiques



Patrimoine génétique:
50% identique

1/2 génétique, même environnement familial

Jumeaux dizygotiques (DZ)



1- Que dire de la taille des individus DZ ?

Coefficient de corrélation DZ= 0.52

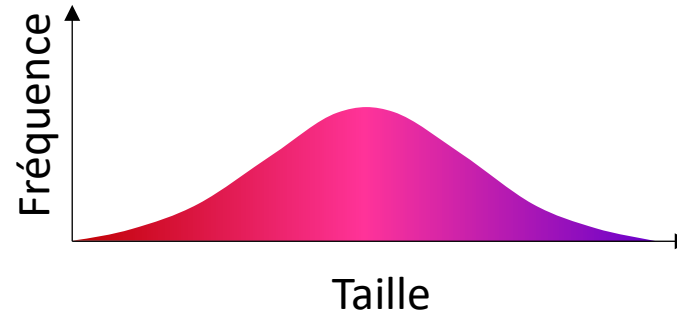
2- Quelle différence entre groupe MZ et groupe DZ ?

- le coefficient de corrélation (taux de concordance) MZ est très nettement supérieur à celui des DZ.
- Evidence d'une forte composante génétique qui détermine la taille.



La taille se determine par
X% GENETIQUE + Y% ENVIRONNEMENT

Estimer l'héritabilité h^2 de la taille



Différence de taille dans une population = différences génétiques entre les individus + différences d'environnements

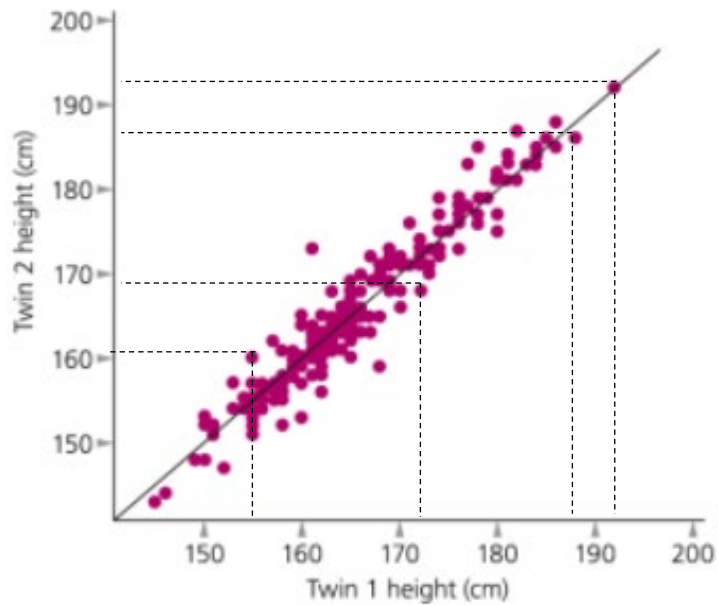
Variance taille = Variance Génétique + Variance Environnement

$$h^2 = \frac{\text{Var Génétique}}{\text{Var taille}}$$

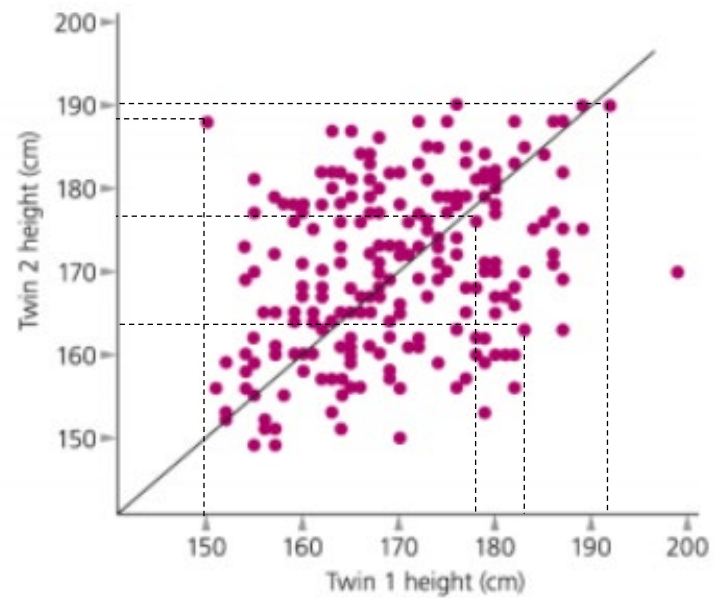
FORMULE DE FALCONER

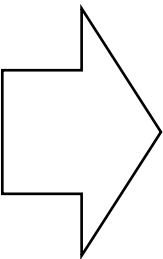
$$h^2 = 2(\text{corrMZ} - \text{corrDZ})$$

Coefficient de corrélation MZ= 0.95



Coefficient de corrélation DZ= 0.52




$$h^2 = 0.86$$

L'héritabilité



L'héritabilité de la taille : 50-90 %

$$h^2=0.86$$

Calculée précédemment pour une population et estimée à partir d'un étude de corrélation sur jumeaux/elles

Une héritabilité de 86% signifie: l'origine de la différence de taille entre les individus d'une même population est expliquée à 86% par des facteurs génétiques. L'autre 14% est alloué à des facteurs environnementaux.



https://www.equipmedical.com/miesy/ck/images/mesure_toise.jpg

h^2 est **VARIABLE** suivant :

- la population analysée
Ex: l'âge, le continent d'origine ...
- L'époque
Ex: préhistoire, moyen-âge, 2021

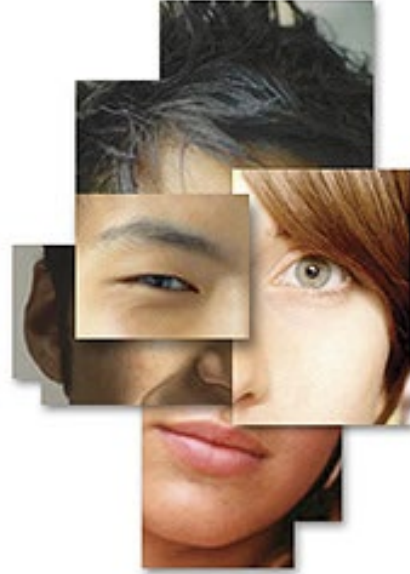


Le gène de la taille existe-t-il ?

A- oui puisqu'il existe une maladie monogénétique appelée l'achondroplasie

B- non impossible la taille est un trait multifactoriel

C- je ne sais pas



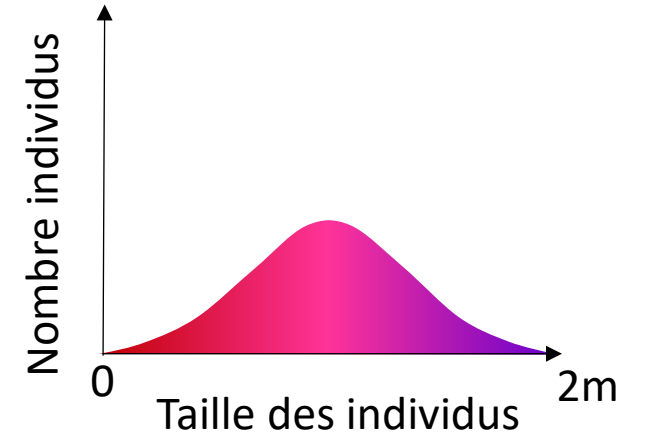
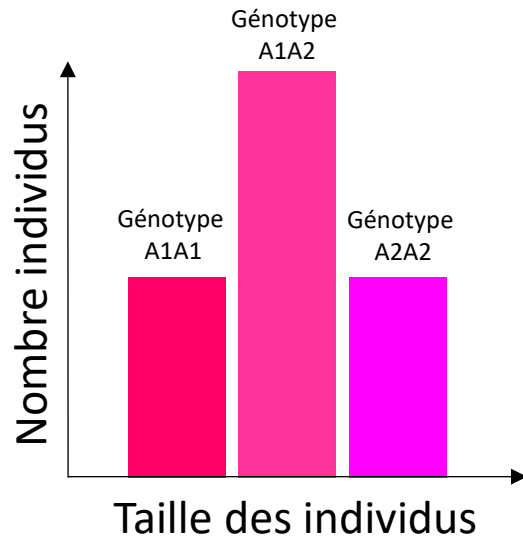
Modèle d'hérédité



Si la taille était contrôlée par 1 gène, 2 allèles (A1, A2)
-> nous aurions 3 génotypes et donc 3 valeurs
différentes pour le trait dans la population
Est-ce le cas ? NON

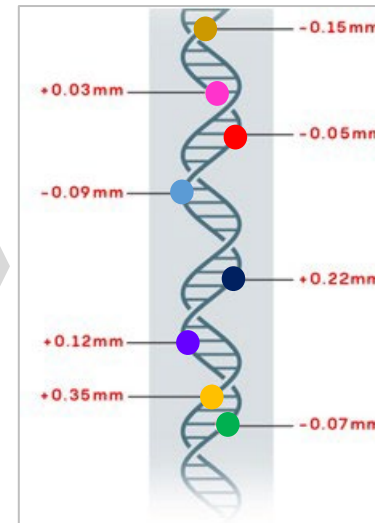
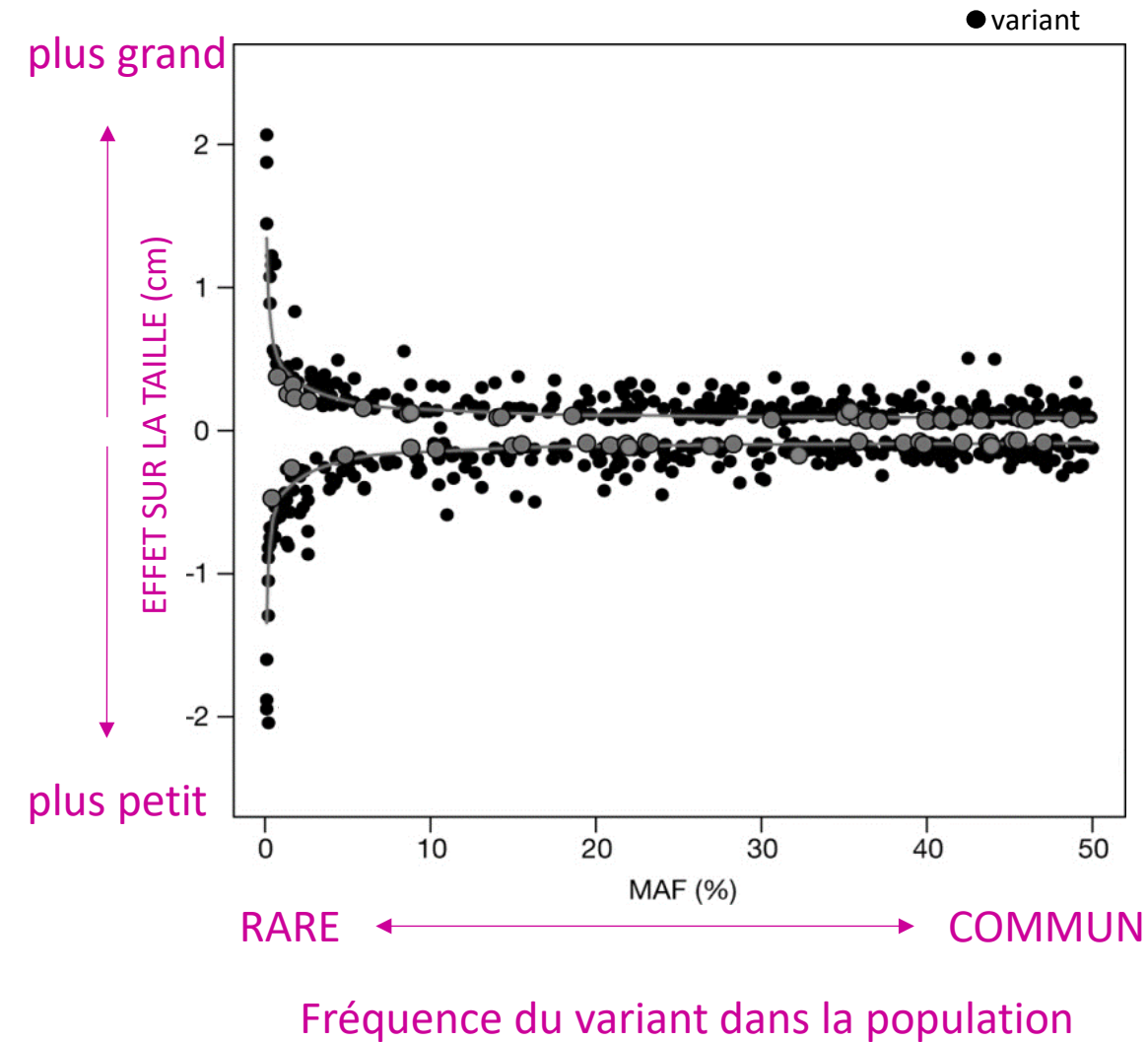
| | A1 | A2 |
|----|------|------|
| A1 | A1A1 | A1A2 |
| A2 | A1A2 | A2A2 |

25% A1A1
50% A2A1
25% A2A2



The Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) consortium

Analyse de l'ADN de > 700 000 personnes de taille différentes



La taille est un trait avec une hérédité polygénique

La taille est donc un trait continu, quantitatif, polygénique

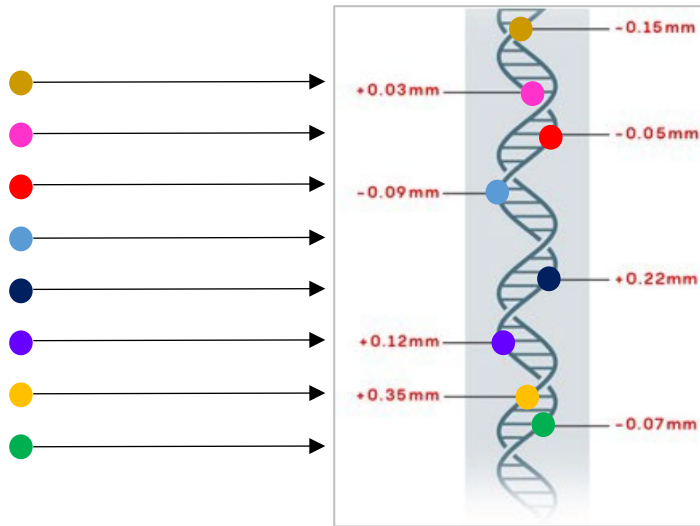


Gènes de susceptibilité

Effet sur la TAILLE
des individus

ENVIRONNEMENT

- variant 1 -> gène 1
- variant 2 -> gène 2
- variant 3 -> gène 3
- variant 4 -> gène 4
- variant 5 -> gène 5
- variant 6 -> gène 6
- variant 7 -> gène 7
- variant 8 -> gène 8
- etc.



maximise
ou
minimise

Exemples :
la nutrition,
la pollution,
les perturbateurs endocriniens,
etc.

Les maladies multifactorielles
= Les maladies communes
= Les maladies complexes



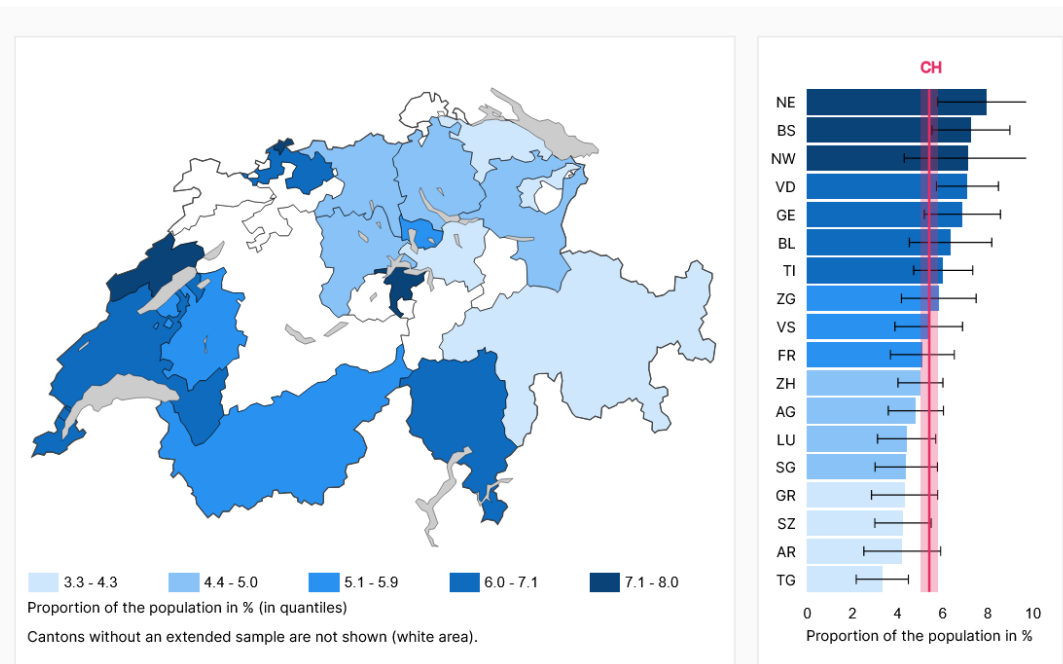
D'après ces données, quel mode de transmission pour l'asthme ?

- A- Autosomique Récessif (AR)
- B- Autosomique Dominant (AD)
- C- ni AR ni AD
- D- je ne sais pas

Respiratory diseases

Percentage of the population in private households by disease (medical diagnosis) <https://ind.obsan.admin.ch>, 14.11.25

◀ 2022 ▶ Total Women Men Asthma ☰ Standardisation

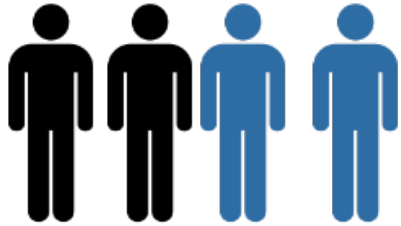


| Apparenté | Âge | Statut vis-à-vis de l'asthme |
|-----------------------|-----|------------------------------|
| Patient (enfant) | 10 | Asthme modéré persistant |
| Mère | 38 | Asthme léger intermittent |
| Père | 40 | Non asthmatique |
| Frère | 7 | Non asthmatique |
| Grand-mère maternelle | 65 | Asthme et rhinite allergique |
| Grand-père maternel | 67 | Non asthmatique |
| Grand-mère paternelle | 70 | Non asthmatique |
| Grand-père paternel | 72 | Non asthmatique |

Table: Données d'une famille

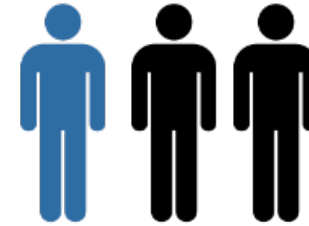
Calcul du risque relatif (RR)

groupe non exposé
(facteur de risque non présent)



Prévalence de la maladie chez les non-exposés =
$$\frac{\text{Nombre de malades non-exposés}}{\text{Nombre de non-exposés}}$$

groupe exposé
(facteur de risque présent)



Prévalence de la maladie chez les exposés =
$$\frac{\text{Nombre de malades exposés}}{\text{Nombre d'exposés}}$$

$$RR = \frac{\text{Prévalence malades exposés}}{\text{Prévalence malades non-exposés}}$$

Interprétation :

RR = 1 → pas de différence de risque

RR > 1 → risque plus élevé chez les exposés

RR < 1 → risque plus faible chez les exposés (effet protecteur)



malade



Non malade

Dans une cohorte de 1 000 enfants de 10 ans :

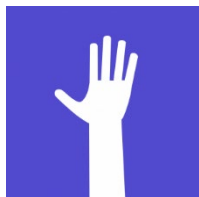
| | enfant avec un asthme | enfant sans un asthme | Total |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| population générale | 40 | 760 | 800 |
| apparentés au 1er degré | 40 | 160 | 200 |
| | | | 1000 |



1- Que dire de RR chez les apparentés au 1er degré ?

A- le risque est nettement augmenté chez les apparentés au 1er degré

B- le risque est nettement diminué chez les apparentés au 1er degré



2- Est-ce que l'asthme est une maladie familiale ?

A- oui

B- non



La schizophrénie est-elle une maladie multifactorielle ?

A-oui

B-non

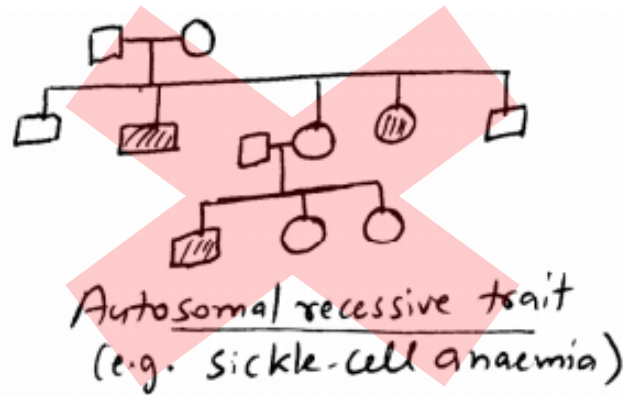
C- je ne sais pas

| personnes avec la maladie | risque de développer la maladie |
|-----------------------------------|--|
| population générale | 1% |
| apparentés de second degré | 2-5% |
| frères et sœurs | 7-10% |
| un parent sur deux | 7-16% |
| jumelles dizygotes | 7-28% |
| un frère/sœur et un parent | 15-17% |
| les deux parents | 27-67.5% |
| jumelles monozygotes | 33-65% |

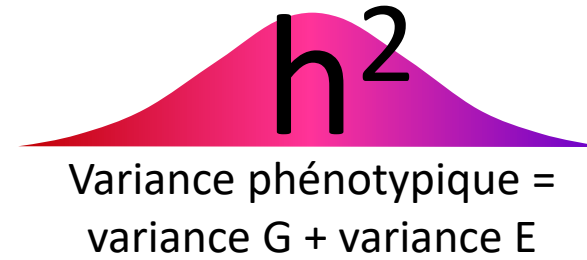
Mode de transmission des maladies multifactorielles



Familial



Ne correspond pas à un mode de transmission mendélien



Héritabilité \neq 100%



Modèle polygénique additif

Maladies génétiques



Maladie monogénique

Maladie commune/complexe/multifactorielle

100% génétique

Pas 100% génétique

1 gène impliqué

Polygénique

variants pathogènes avec un fort impact

Plusieurs variants qui cumulés ont un fort impact

MAF < 1 % (RARE)

MAF > 5% (COMMUN)

UN gène altéré provoque à lui seul la maladie

UN gène altéré ne provoque pas à lui seul la maladie

0% environnement

Implication de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie: GxE

Les objectifs de cette séance

- Citer des traits communs discontinus hérités
- Citer des traits communs continus hérités
- Citer 5 éléments de l'environnement
- Expliquer pourquoi les traits continus sont modifiés par l'environnement
- Expliquer pourquoi les traits discontinus ne sont pas modifiés par l'environnement
- Expliquer le déterminisme d'un trait multifactoriel
- Expliquer comment se calcule l'héritabilité
- Expliquer la différence entre l'héritabilité et l'hérédité
- Expliquer comment l'étude de jumeaux et jumelles permettent de calculer l'héritabilité d'un trait
- Expliquer pourquoi l'héritabilité varie pour un même trait
- Expliquer le modèle d'hérédité des maladies multifactorielles
- Expliquer les termes polygéniques et monogéniques
- Expliquer la signification de l'impact d'un variant dans le contexte d'un trait polygénique
- Expliquer la variance phénotypique pour un trait donné dans une population
- Citer 6 éléments qui différencient les maladies monogéniques des maladies multifactorielles