



HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE MONOGÉNIQUE

Pr Mezzoug Nadya

S5; 2021

INTRODUCTION

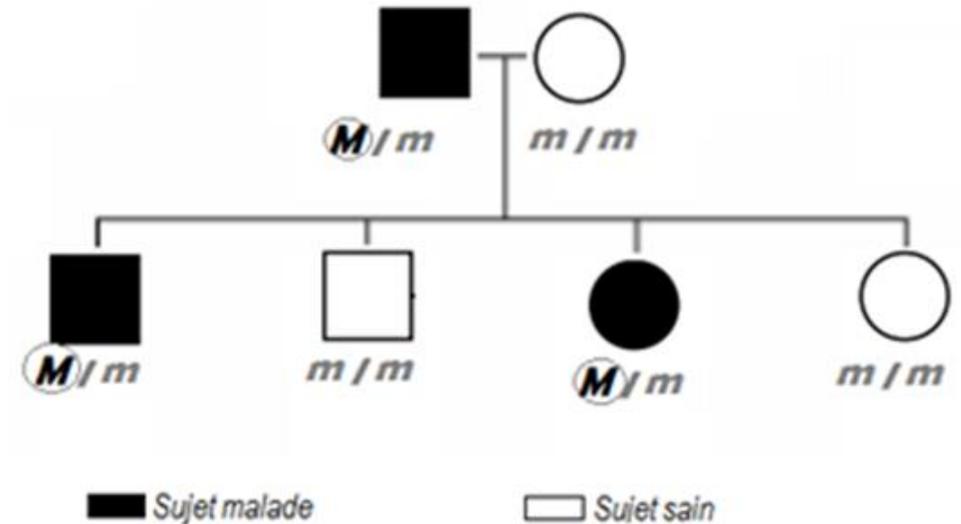
- **Les maladies monogéniques ou monofactorielles** sont une cause importante de maladies mortelles ou entraînant des incapacités chroniques notamment pendant l'enfance.
- Ils sont dus à **la mutation d'un gène** (= maladies héréditaires monogéniques).
- Le mode de transmission d'une maladie génétique monogénique suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme **maladie mendélienne**.
- La transmission des caractères monofactoriels varie selon que le gène est dominant ou récessif.

INTRODUCTION

- On peut classer les maladies monogénétiques en fonction de leur transmission des parents aux enfants.
- 4 principaux modes de transmission autosomique ou lié au sexe, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome (22 paires d'autosomes) ou sur les chromosomes sexuels X ou Y et selon que la maladie est dominante ou récessive. Il s'agit de :
 - 1) **Hérédité autosomique dominant (AD) ;**
 - 2) **Hérédité autosomique récessive (AR) ;**
 - 3) **Hérédité récessive liée à l'X (RLX) ;**
 - 4) **Hérédité dominante liées à l'X (DLX) .**
- Plus de 6.000 maladies sont transmises sur un mode monogénique dont 85% à gène connu.

HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE (AD)

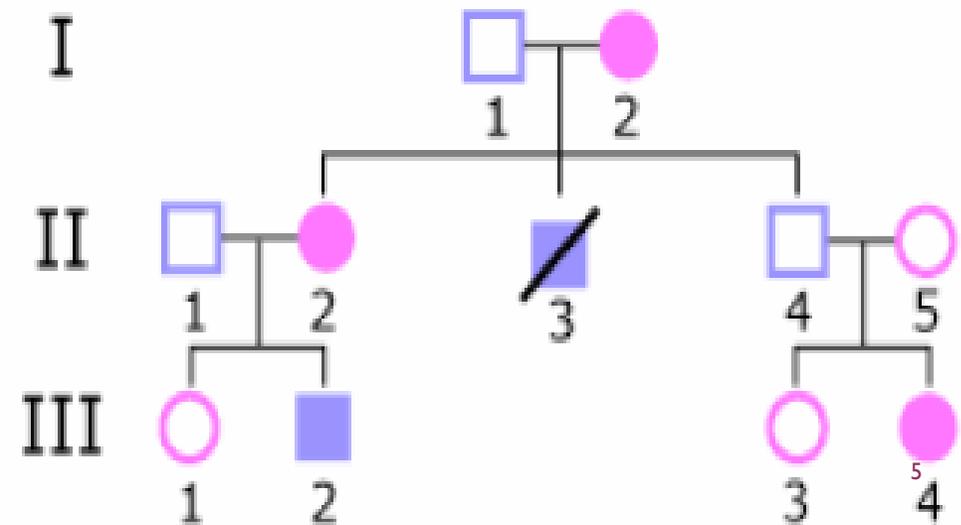
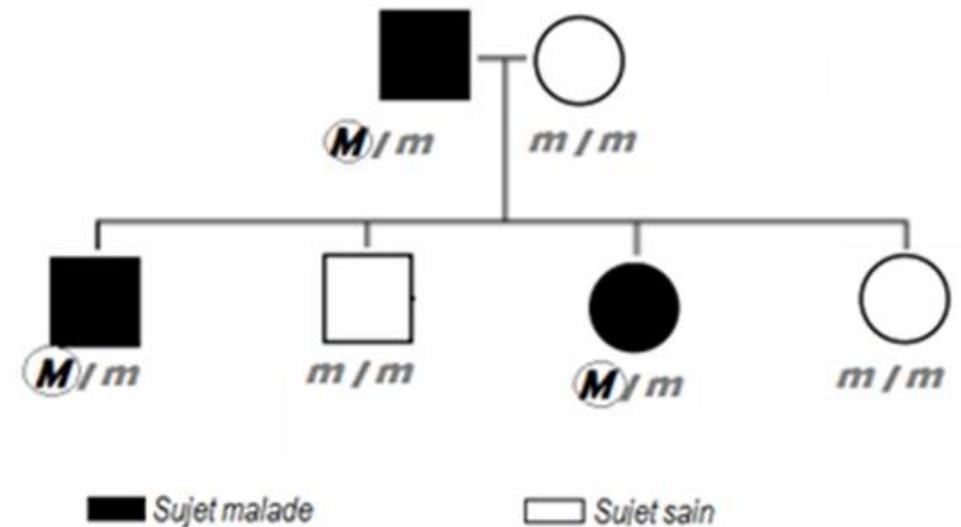
- Une maladie est transmise selon le **mode autosomique dominant** si le gène en cause est porté par un autosome
- Les individus hétérozygotes (M/m) pour le gène en cause sont malades.
- Généralement, les individus homozygotes (M/M), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie.



Mode de transmission autosomique dominant.
A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Caractéristiques

- Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.
- Une personne malade a un de ses deux parents atteint.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%, parce qu'à chaque fois, l'individu atteint a un risque sur deux de transmettre l'allèle muté (M) et une chance sur deux de transmettre l'allèle normal (m).
- La transmission des maladies autosomiques dominantes s'effectue sans saut de génération : c'est une transmission verticale si la pénétrance est complète.



Exemples de maladie AD

- Les maladies autosomiques dominantes comprennent de nombreuses pathologies génétiques de l'adulte dont la symptomatologie peut être plus au moins sévère, parmi lesquelles on peut citer :
 - ❑ **Hypercholestérolémie familiale** (récepteur pour LDL cholestérol).
 - ❑ **Achondroplasie** : nanisme présent à la naissance (mutation dans le gène FGFR3).
 - ❑ **Maladie de Marfan** (squelette, œil, gros vaisseaux) : gène d'une fibrilline.
 - ❑ **Chorée de Huntington** : maladie neurologique dégénérative de l'adulte.
 - ❑ **Ostéogénèse imparfaite non létale** : fragilité osseuse due à une anomalie du collagène de type I
 - ❑ **Neurofibromatose de type I (NFI** ou maladie de Recklinghausen) : association variable de signes cutanés, un retard des acquisitions, de tumeurs nerveuses, de signes osseux...
 - ❑ **Polydactylie**



Maladie de Marfan



Achondroplasie : nanisme

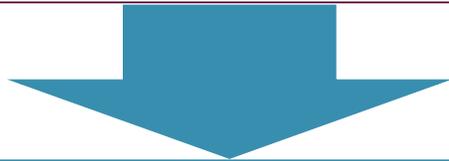


Un bébé qui souffre de polydactylie

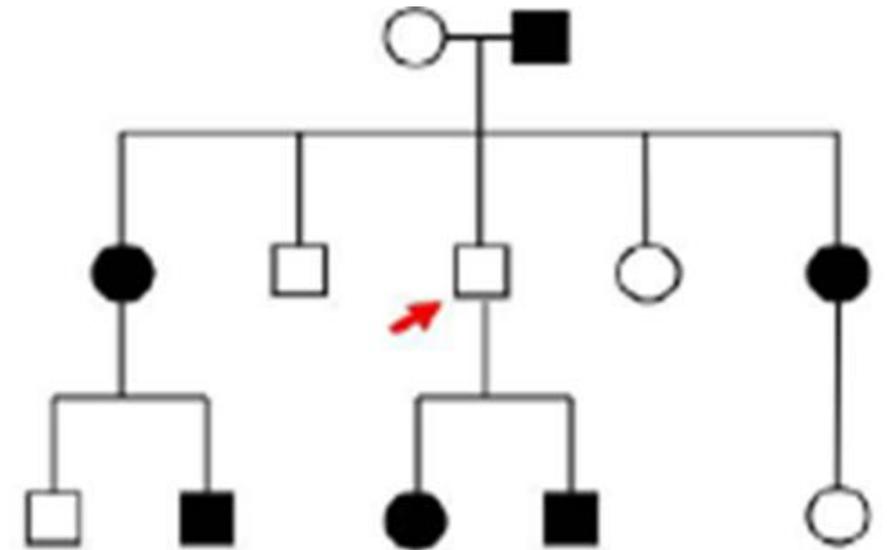
PARTICULARITÉS DE DOMINANCE

Pénétrance incomplète

- Un gène dominant se manifeste chez le porteur hétérozygote.
- Dans certaines conditions, un porteur sûr du gène peut ne pas manifester la maladie en question.
- C'est ainsi que le sujet apparemment sain peut donc être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance donnant lieu ainsi à un "saut de génération".



On dit que la pénétrance de la maladie est incomplète.



Saut de génération ou pénétrance de la maladie incomplète

Pénétrance incomplète

- La pénétrance peut varier en fonction de l'âge (exemple de la maladie de Huntington) et/ou du sexe (exemple du syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein).
- La pénétrance est un concept statistique qui illustre le pourcentage de porteurs du gène et qui expriment la maladie (**le gène morbide**).
- En effet on définit **la pénétrance d'un gène (P)** par le rapport entre le nombre d'individus atteints comparé au nombre d'individus porteurs du gène :

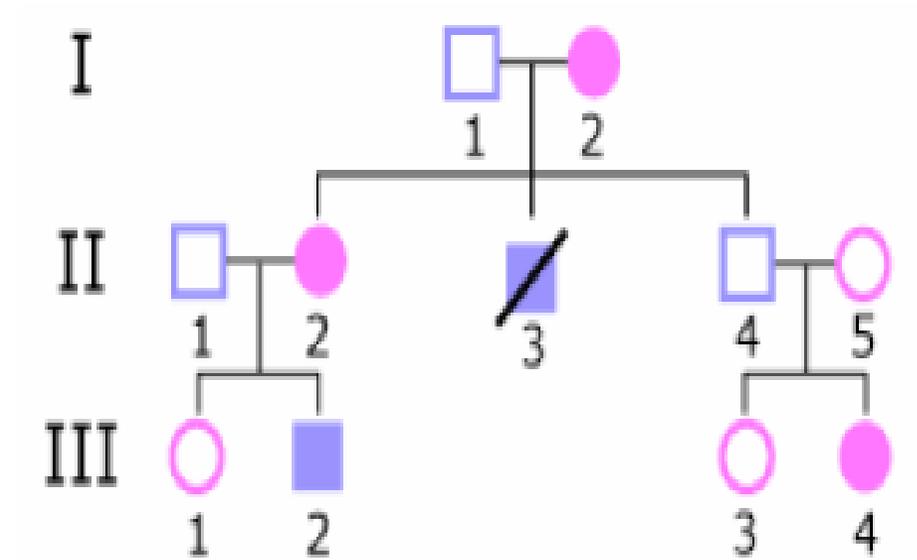
$$P = \text{nb atteints} / \text{nb porteurs} \times 100 (\%)$$

$$\text{Pénétrance d'un allèle morbide (P)} = \frac{\text{Nombre d'hétérozygotes malades} \times 100}{\text{Nombre total d'hétérozygotes}}$$

- ❖ Quand la pénétrance est complète : $P = 100\%$.
- ❖ Une pénétrance incomplète (exemple $P=90\%$) signifie que 10% des personnes hétérozygotes Mm n'expriment pas la maladie mais peuvent la transmettre.

Le Rétinoblastome

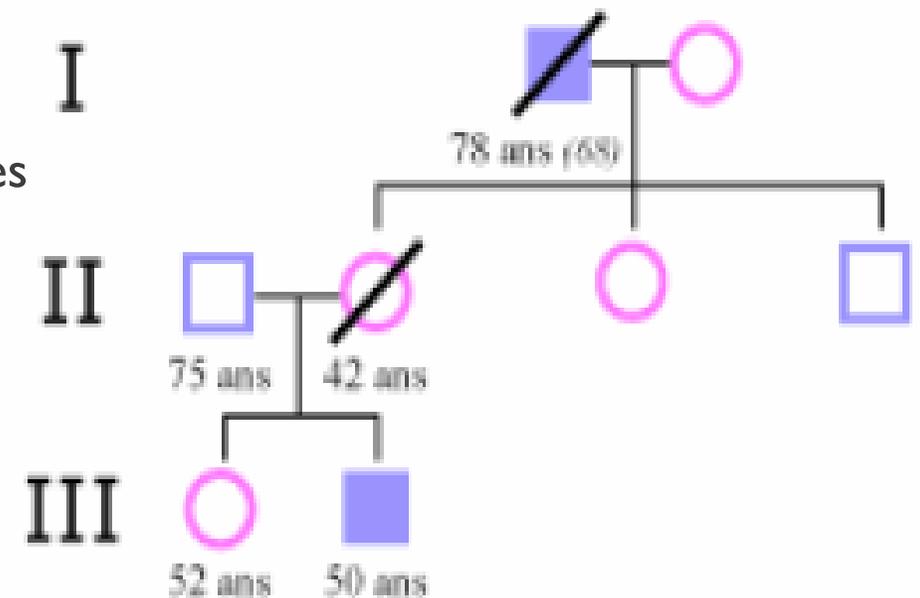
- La figure montre que plusieurs membres de la famille ont développé un rétinoblastome qu'est une tumeur embryonnaire de la rétine.
- Il s'agit d'une maladie autosomique dominante dont la pénétrance est de 90%.
 - L'individu II-3 est décédé de la maladie.
 - Sa sœur (II2) est atteinte et a eu un fils (III2) malade.
 - Son frère (II4) est sain mais a eu une fille (III4) atteinte; il est donc porteur obligatoire de l'allèle pathologique.
 - On note un saut de génération bien que l'allèle pathologique soit présent à toutes les générations.
 - Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète.



Arbre généalogique du rétinoblastome

Maladie de Huntington

- La maladie de Huntington est une maladie neuro-dégénérative dont la pénétrance dépend de l'âge des hétérozygotes.
- A la naissance, la pénétrance est nulle; elle est de 50% environ à 40 ans, et elle est totale à 70 ans.
- Il s'agit d'une dégénérescence du système nerveux entraînant des convulsions et une mort prématurée avec:
 - des troubles du comportement,
 - modification du caractère,
 - problèmes de concentration,
 - troubles de l'humeur,
 - dépression,
 - difficultés dans le milieu professionnel.
 - De plus, on note altération des fonctions supérieures évoluant vers une démence
 - et des mouvements involontaires choréiques de la face et des membres (chorée).



Mode de transmission de Maladie de Huntington

Maladie de Huntington

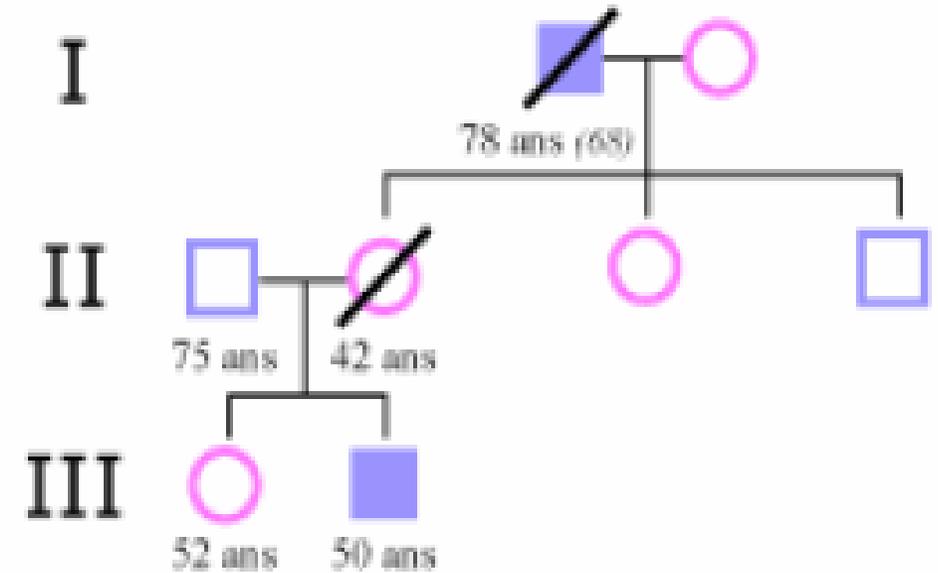
- La mutation consiste en une expansion anormale d'une répétition de triplets CAG dans le premier exon de ce gène qui code l'acide aminé glutamine (situé sur le chromosome 4, code pour une protéine, la Huntington).
- Ce triplet est répété jusqu'à 250 fois au lieu de 35 normalement et rend toxique la protéine Huntington mutée.



L'extrémité 5' du gène HTT a une séquence $(CAG)_n$ répétitions. Le seuil pathologique est défini par au moins 41 répétitions CAG. HTT est situé sur le bras court (p) du chromosome 4 à la position 16,3.

Maladie de Huntington

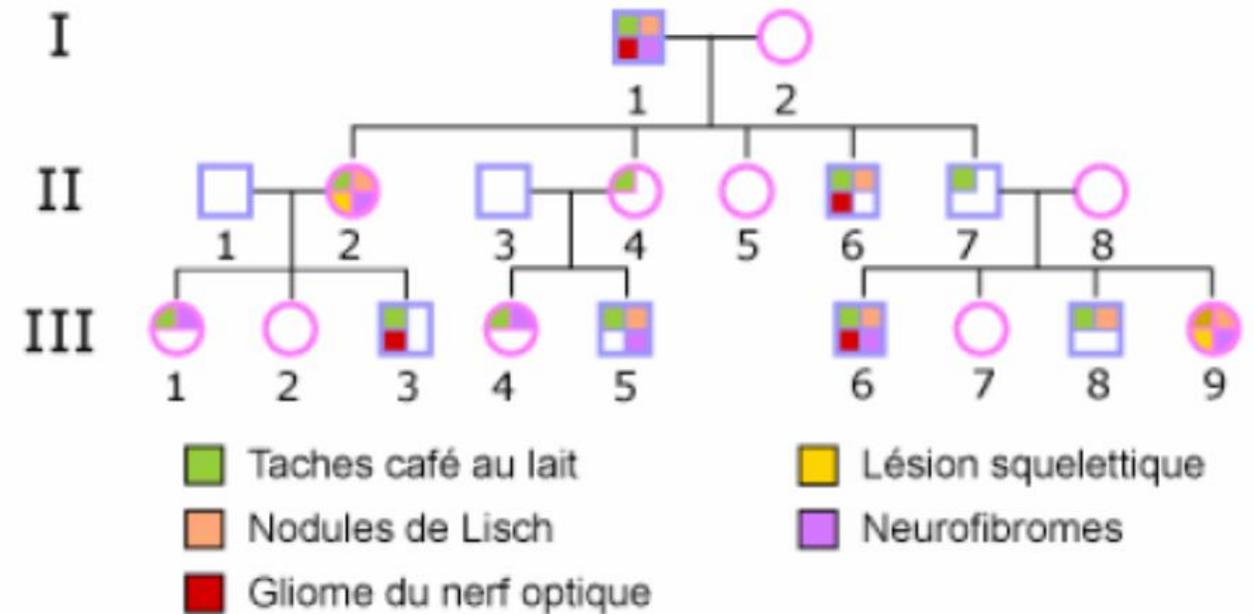
- Dans cette famille, le père (I-1) est mort à 78 ans après avoir débuté sa maladie à 68 ans.
- Son petit-fils (III-2) est atteint à l'âge de 50 ans.
- Sa fille (II-2) est décédée accidentellement à l'âge de 42 ans.
- Du fait de l'apparition tardive de la maladie la fille (II-2) n'a pas développé de signes cliniques, mais elle portait l'allèle muté puisqu'elle l'a transmis à son fils.
- Ces observations sont conformes **au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète**.



Mode de transmission de Maladie de Huntington

Expressivité variable

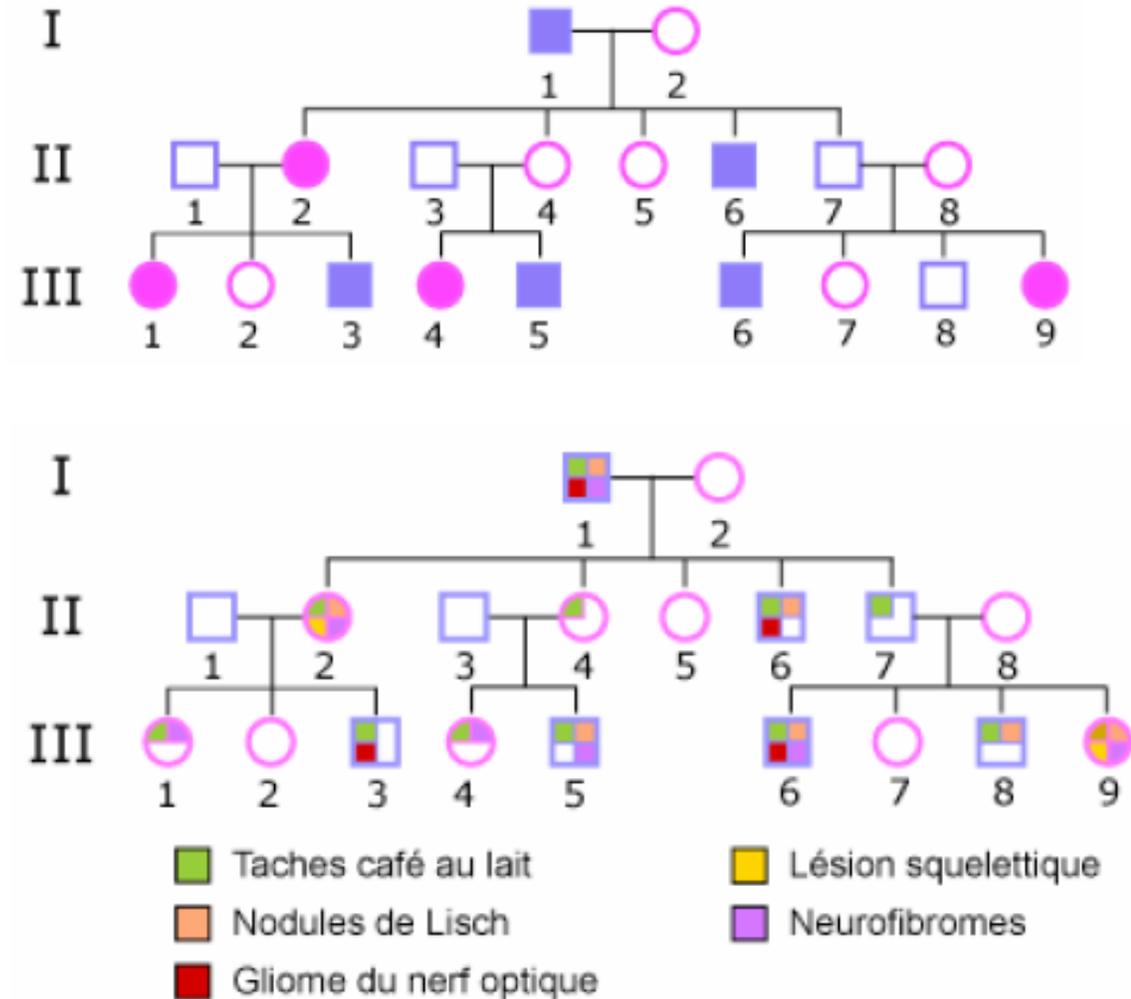
- Dans une même famille, des personnes ayant hérité de la même mutation peuvent parfois présenter des symptômes cliniques différents, touchant éventuellement des organes ou des tissus différents. On dit alors **que la maladie a une expressivité variable**.
- Ce phénomène est surtout observable dans les maladies dominantes.
- Certains porteurs de l'allèle muté peuvent n'avoir que des signes bénins. Ils ne sont pas considérés comme cliniquement malades et la transmission semble alors sauter une génération.



Mode de transmission de la Neurofibromatose et manifestation de différents symptômes.

Neurofibromatose

- La neurofibromatose est une maladie dont les signes cliniques sont de nature et de gravité variables.
- Presque tous les patients présentent des tâches cutanées café au lait.
- Associées à ces tâches, les patients présentent selon les cas des tumeurs de la peau bénignes, des tumeurs des nerfs (neurofibromes, gliome du nerf optique) et des malformations du squelette.
 - ❖ Dans cette famille, le père (I-1) a transmis l'allèle muté à 4 de ses 5 enfants alors que deux seulement semblent atteints.
 - ❖ Sa fille (II-4) et son fils (II-7) ont "transmis" la maladie à leur descendance bien qu'ils ne présentent que des symptômes bénins. La maladie semble ainsi sauter une génération.
- Ces observations sont conformes **au mode autosomique dominant avec expressivité variable de la maladie.**



Mode de transmission de la Neurofibromatose (a) et manifestation de différents symptômes (b).

L'achondroplasie

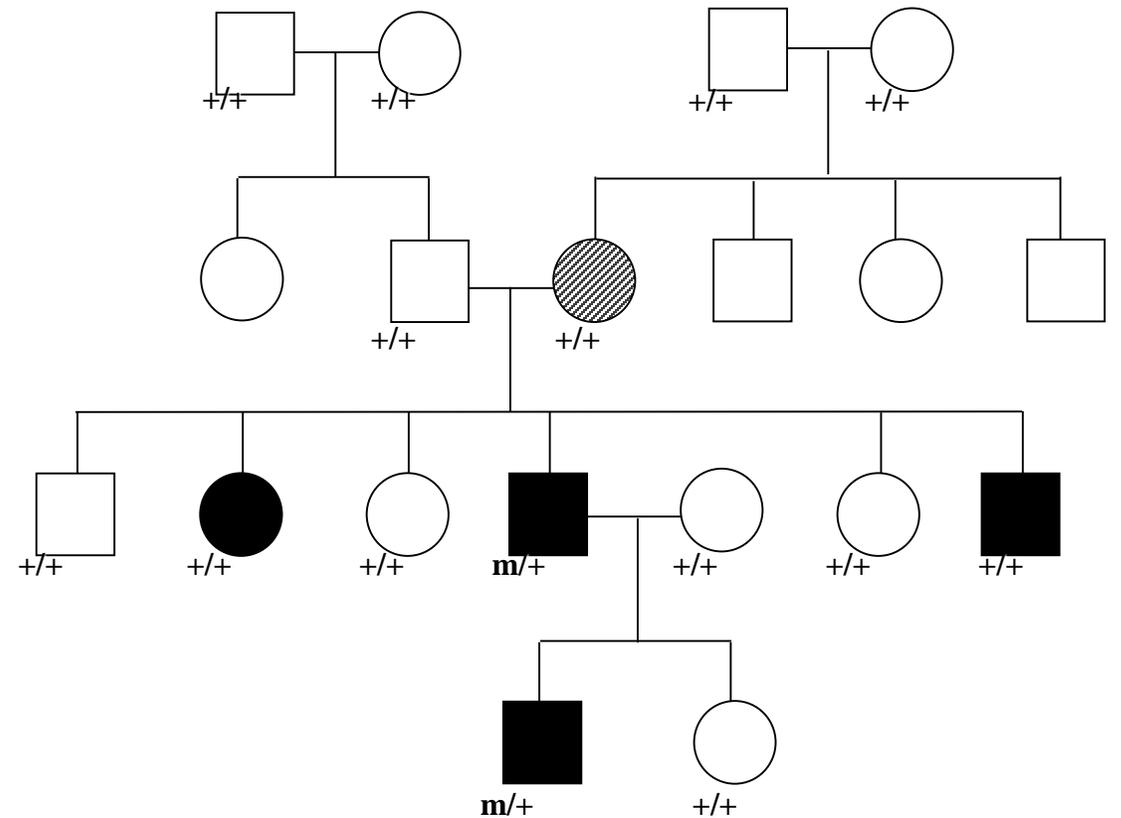
- L'achondroplasie est la forme de nanisme la plus courante dans le monde.
- Elle est causée par **une mutation du gène FGFR3** porté sur le chromosome 4
- Cette mutation entraîne la production excessive de protéines qui ralentissent la croissance osseuse.
- Le phénotype de l'achondroplasie humaine est déterminé par **un allèle dominant D(D/d)** tous les individus atteints sont hétérozygotes.
- L'achondroplasie homozygote (D/D) est une condition létale.
- Dans le cas de l'achondroplasie, **les mutations spontanées sont relativement fréquentes**: il s'agit d'une mutation de novo dans 80% des cas chez les enfants dont les parents ont une taille normale.
- Dans ce cas, **le nanisme n'est pas familial** et un seul enfant de la famille sera probablement touché par le nanisme car cette mutation est un fait isolé et souvent unique.
- Par contre, il se peut que les enfants de cet individu touché héritent plus tard du gène muté. À la deuxième génération, le nanisme sera alors familial.



Achondroplasie : nanisme

Mosaïques germinales

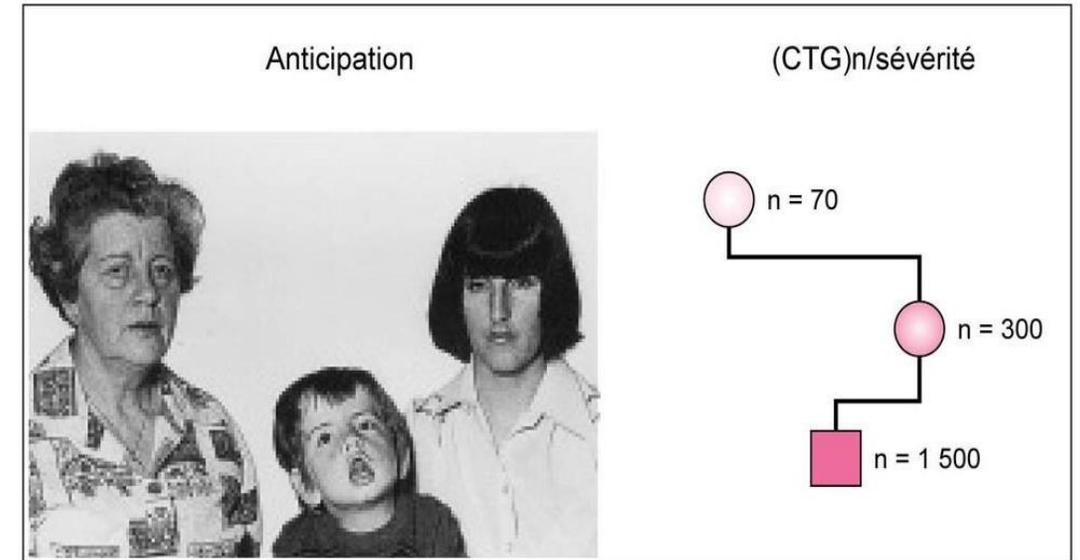
- Le mosaïcisme germinale est défini par la présence d'une double population de cellules germinales, certaines étant porteuses d'une mutation, d'autres étant sauvages.
- Par définition, le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance.
- Si cette mutation est absente dans les cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.
- **Exemple: L'ostéogénèse imparfaite.**



● Individu portant une mutation à l'état mosaïque : présence de deux populations de cellules, l'une étant porteuse d'une mutation, l'autre non.

Anticipation

- Il y a anticipation quand l'âge d'apparition de la maladie est de plus en plus précoce au cours des générations successives;
- **L'anticipation** est un phénomène d'apparition plus précoce d'une maladie d'une génération à l'autre accompagnée de manifestations plus sévères comme montre la figure.
- Le phénomène est observé surtout, mais non exclusivement, dans les maladies autosomiques dominantes, en présence d'une répétition plus marquée de triplets d'une génération à l'autre, comme dans **la dystrophie myotonique de Steinert (CTG)** et la **maladie de Huntington (CAG)**.



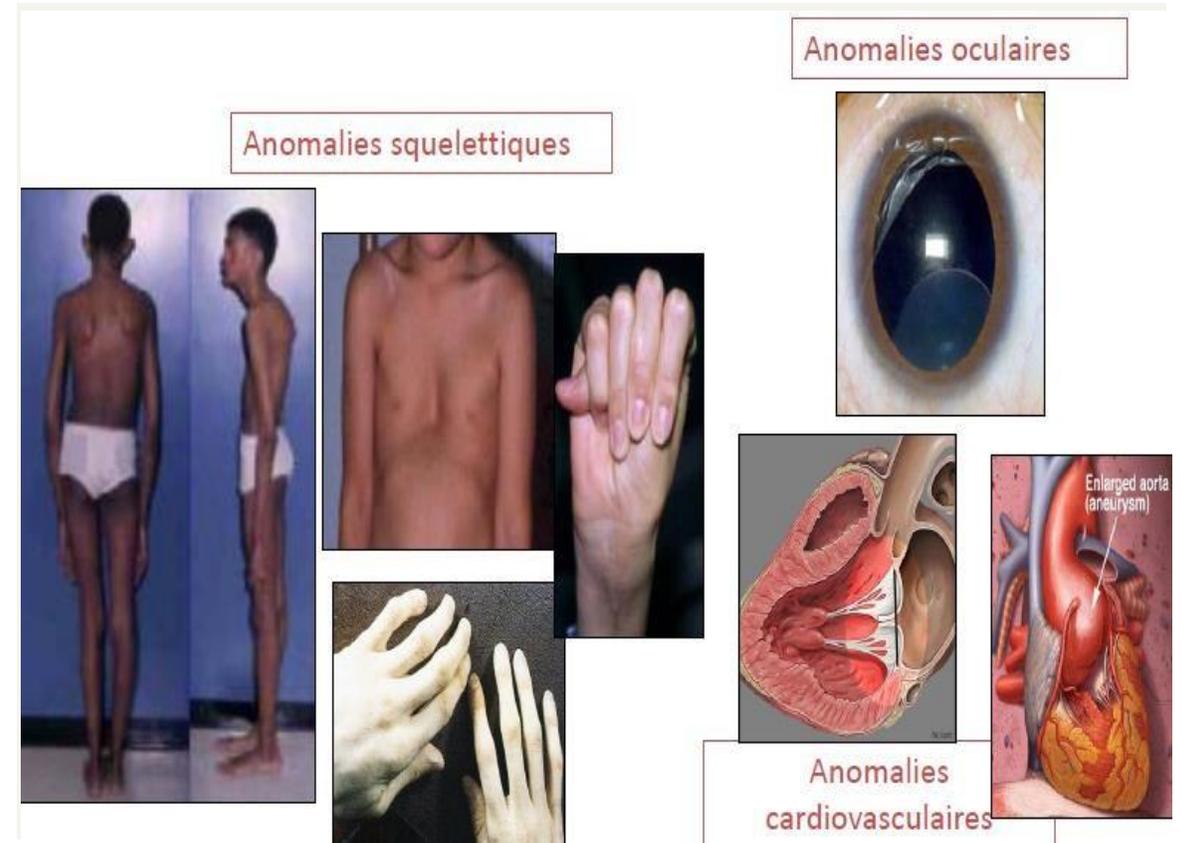
La femme présente une cataracte à l'âge de 70 ans. Sa fille présente une maladie de Steinert typique avec début dans la trentaine et son enfant présente la forme néonatale. Noter le nombre de répétition de la séquence CTG augmente avec l'anticipation de la maladie.

Dystrophie myotonique de steinert

- La maladie de la dystrophie myotonique de Steinert représente l'exemple classique de l'anticipation.
- C'est une myopathie héréditaire autosomique dominante touchant les deux sexes.
- La maladie de Steinert est une maladie dominante avec anticipation.
- L'anomalie génétique est transmise par l'un des parents: la transmission est dite verticale, sa fréquence est d'environ 1/8.000 personnes, son gène se situe sur le chromosome 19.
- Dans la forme classique, on observe des signes :
 - Musculaires (myotonie et dystrophie musculaire) ;
 - Cardiaques : atteinte du myocarde par mauvaise vascularisation ;
 - Oculaires (cataracte) ;
 - Neurologiques (troubles du sommeil, dépression, ralentissement intellectuel) ;
 - Calvitie précoce.
- Le gène MTPK responsable de la maladie est situé dans le chromosome 19 est une région instable composée de triplet (CTG).

Pléiotropie

- L'expression de certains gènes peut se limiter à un seul organe.
- D'autres maladies touchent de nombreux organes c'est le cas du **Syndrome de Marfan** qu'est du à des mutations du gène de la fibrilline (protéine de la matrice extracellulaire).
- On appelle ce phénomène **l'effet pléiotropique** du gène.
- **Mutation pléiotropique c'est une mutation qui affecte plusieurs caractères différents.**



L'effet pléiotropique du gène responsable du syndrome de Mafran

L'HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

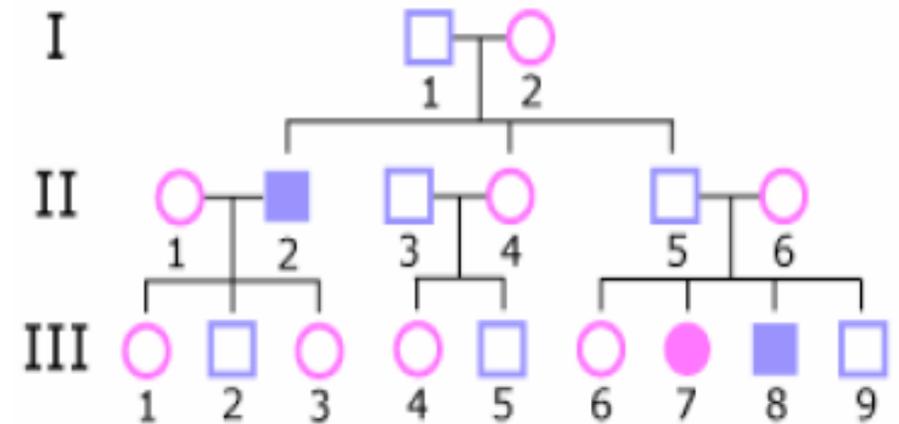
Définition

- Les gènes concernés sont localisés sur les autosomes.
- L'allèle muté responsable de la maladie est récessif par rapport à l'allèle sauvage
- Les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes.

L'HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

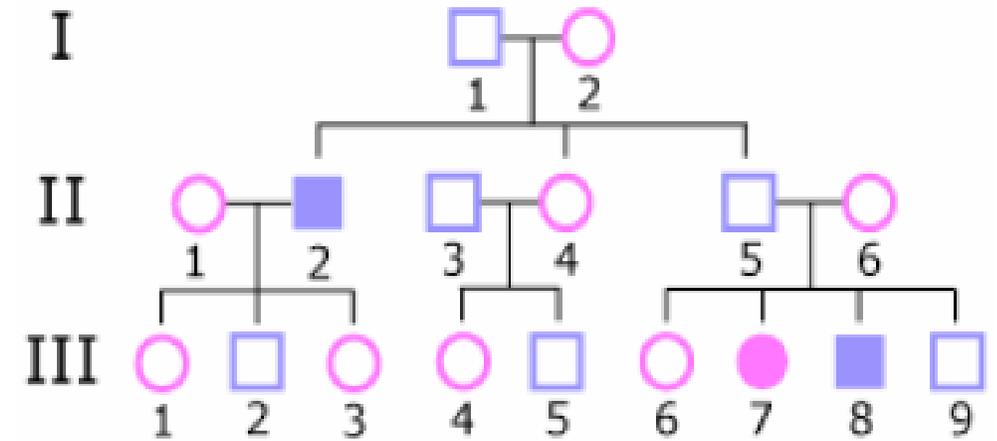
Caractéristiques généalogiques des maladies AR

- Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale.
- Les deux parents sont en général sains mais sont obligatoirement hétérozygotes.
- Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.
- On observe un excès d'unions consanguines chez les parents de sujets atteints.



Exemples :

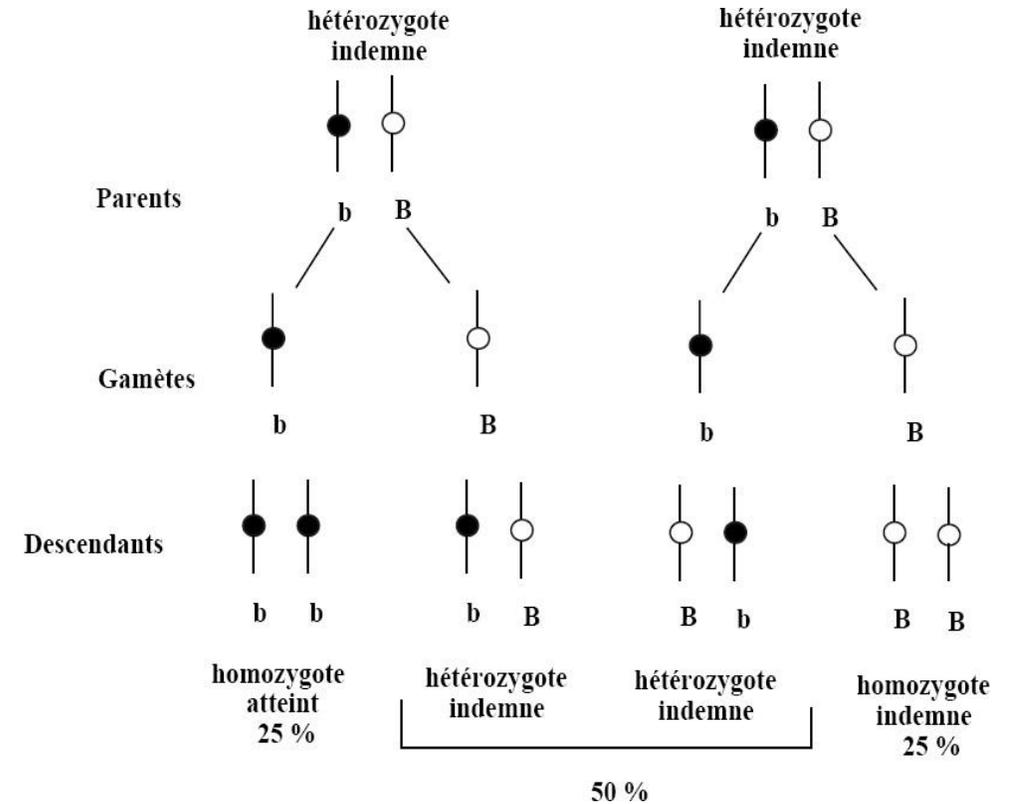
- La **drépanocytose** et les **thalassémies** sont des pathologies génétiques AR de l'hémoglobine
- La plupart des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies enzymatiques sont AR, comme par exemple la **phénylcétonurie**.
- La **mucoviscidose** est la maladie AR la plus fréquente. Elle est due à des mutations dans le gène CFTR du chromosome 7.
 - ✓ C'est la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe avec une fréquence de 1 nouveau-né sur 3.000 environ
 - ✓ La Figure montre que dans cette famille, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose
 - ✓ Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.
 - ✓ Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2).



Arbre généalogique d'une famille présentant la mucoviscidose

Risque de récurrence

- Un couple d'hétérozygotes a un risque de **25% (1/4)** d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception.
- Dans les maladies autosomiques récessives, on trouve une proportion élevée de mariages entre apparentés (**consanguinité**).
- C'est ainsi le risque pour les enfants hétérozygotes de donner une descendance malade est en fonction de la fréquence de l'allèle morbide dans la population et du conjoint s'il est apparenté ou pas (consanguinité).



Un couple d'hétérozygotes a un risque de **25% (1/4)** d'avoir un enfant atteint (homozygote atteint) à chaque nouvelle conception.

Risques de transmission

- Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive dépend du risque pour chaque conjoint d'être hétérozygote, ce qui est lié à la fréquence des hétérozygotes dans la population (ou dans la famille s'il s'agit d'apparentés du malade).

La probabilité que le père soit hétérozygote

X

Probabilité que la mère soit hétérozygote

X

1/4 probabilité d'avoir un enfant malade

- Il faut noter que la Loi de HARDY-WEINBERG permet de calculer la fréquence d'un gène récessif dans une population en équilibre.

Rappels de génétique de population

Fréquence génique et fréquence génotypique

- Soit un locus avec un système à deux allèles **A** et **a** à qui correspond 3 génotypes: **AA**, **Aa** et **aa**.
 - Soit **p** la fréquence dans la population de l'allèle **A** et **q** la fréquence de l'allèle **a** ; $p + q = 1$
 - Les fréquences géniques (alléliques) peuvent être déduites des fréquences génotypiques.
 - En effet, la fréquence d'un allèle dans une population est égale à la fréquence des homozygotes plus la moitié de la fréquence des hétérozygotes:
 - $p^2 = P$ est la fréquence des Homozygotes **AA** ;
 - $q^2 = Q$ est la fréquence des Homozygotes **aa** ;
 - $2pq = H$ est la fréquence des hétérozygotes **Aa**.
- $p(\mathbf{A}) = P + \frac{1}{2} H$
- $q(\mathbf{a}) = Q + \frac{1}{2} H$

Rappels de génétique de population

- On a:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ où:}$$

- ✓ p^2 = fréquence du génotype **AA** (HOMOZYGOTE)= **P**
- ✓ $2pq$ = fréquence du génotype **Aa** (HETEROZYGOTE)=**H**
- ✓ q^2 = fréquence du génotype **aa** (HOMOZYGOTE)=**Q**

Loi de Hardy-Weinberg :

■ Les fréquences alléliques :

- $f(A) = p$

- $f(a) = q$

- $p + q = 1$

■ Les fréquences génotypiques:

- $f(AA) = p^2$

- $f(aa) = q^2$

- $f(Aa) = 2pq$

- $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Fréquence des hétérozygotes parmi la population générale

- Les mariages apparentés augmentent la probabilité d'avoir un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive
- D'autant que la fréquence de la mutation est faible car les deux conjoints ont reçu un gène identique venant d'un ancêtre commun.
- La loi de Hardy-Weinberg permet de donner la fréquence d'un allèle récessif autosomique par le développement de l'équation:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 ;$$

- p^2 pour A/A ;
 - $2pq$ pour A/a
 - q^2 pour a/a.
- La fréquence des porteurs sains (= hétérozygotes) est égale à $2pq$, soit $2q(1 - q)$.

phénylcétonurie

- C'est une maladie (autosomique récessive) dont le gène délétère a une fréquence de 1/100: **$q=1/100$**
- donc, la fréquence de la maladie (fréquence des homozygotes) est:
 $q^2 = 1/10.000,$
- **$p + q = 1$ d'où $p = 1 - q = 100 - 1 / 100$ $p = 99/100$**
- La fréquence des hétérozygotes est:
 $2pq = 2 \times 99/100 \times 1/100 = 2/100=1/50.$
- Noter que les hétérozygotes sont nombreux: 1/50, deux cent fois plus que les malades.
- **Remarque** : Pour une maladie rare, p est très peu différent de 1, et la fréquence des hétérozygotes = 2q
Si ($q \ll p$) $2pq \approx 2q$.

phénylcétonurie

En l'absence d'antécédent familial :

- Parents non apparentés, le risque d'être hétérozygote est celui de la population générale :

Risque d'être hétérozygote pour la mère

x

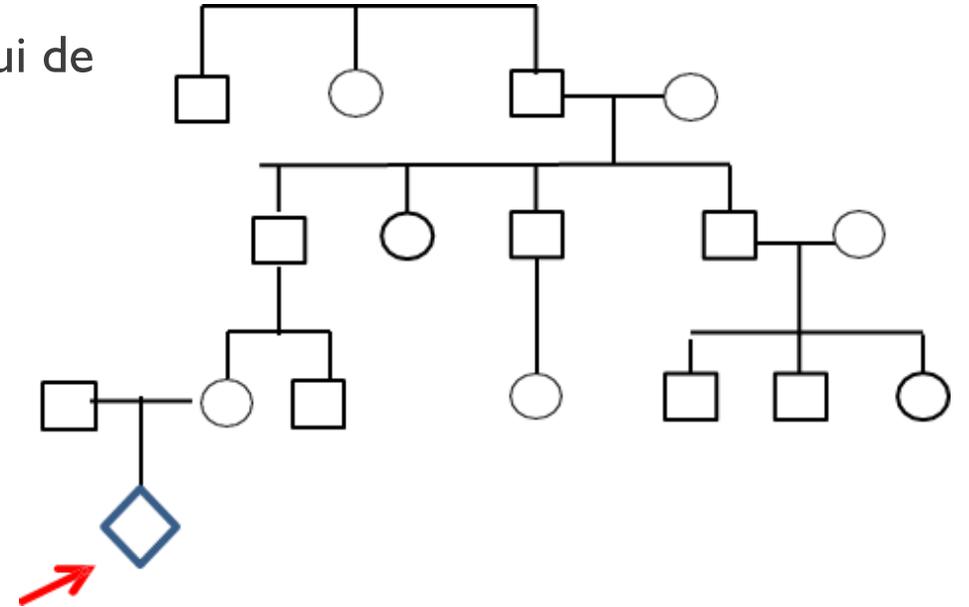
Risque d'être hétérozygote pour le père

x

1/4

- $2pq \times 2pq \times 1/4 = 1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10\ 000$
 $= 0,02 \times 0,02 \times 0,25 = 0,0001$

- Ce risque correspond bien à la fréquence de la maladie (prévalence à la naissance), observée pour une population définie ($q^2 = 1/10\ 000$).

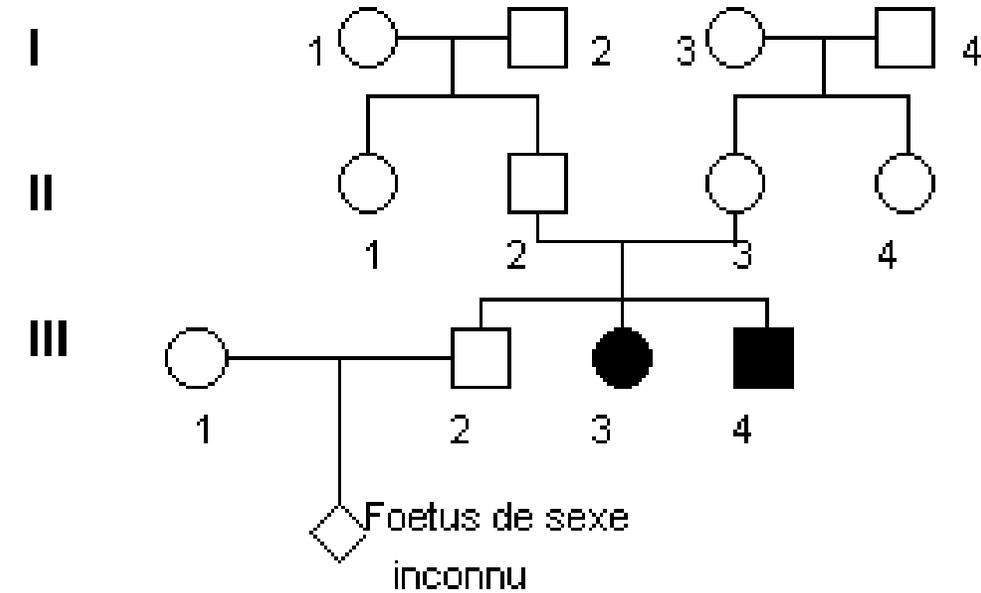


Il n'y a aucune personne apparentée malade

phénylcétonurie

En présence d'antécédent familiale :

- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents sont apparentés à un malade : Risque pour III1 et III2 d'avoir un enfant atteint.
- III2 est le frère de deux personnes atteintes d'une maladie récessive.
- Les parents II2 et II3 sont obligatoirement hétérozygotes, ils sont Aa.
 - Parmi le phénotype [A]:
 - 2/3 seront hétérozygote Aa
 - et 1/3 seront homozygotes AA,
 - d'où la probabilité que III2 soit hétérozygote est de 2/3.
- Le père III2 est sain [A] il a la probabilité de 2/3 d'être hétérozygote Aa
- La mère III1 est sain [A], elle a la probabilité 2pq d'être hétérozygote Aa
 - Risque du père d'être hétérozygote**
 - × Risque de la mère d'être hétérozygote**
 - × 1/4**
- Le risque pour l'enfant d'être malade est donc $2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$



Il y a deux personnes apparentées malades.

		Spermatozoïdes	
		A (p)	a (q)
Ovules	A (p)	AA	Aa
	a (q)	Aa	aa

La mucoviscidose

En l'absence d'antécédent familial :

- La mucoviscidose est une maladie qui frappe **un enfant sur 2000** dans la population.
- L'étude de sa transmission a montré qu'elle est due à l'état homozygote d'un certain gène, que l'on désigne par **a** et **A** désigne l'allèle normal.

Quelle est la fréquence de l'allèle pathogène et celle des porteurs sains ?

- Mucoviscidose : fréquence des malades = **1/2000**
 - Homozygotes malades **aa**: **$q^2 = 1/2000$**
 - Fréquence de l'allèle malade **a** : **$q = \sqrt{1/2000} \approx 1/45$** ; **$p = 44/45$** ($p+q=1$)
 - Hétérozygotes: **$2pq = 2 \times 1/45 \times 44/45 \approx 1/23$**
- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents ne sont pas apparentés et qu'il n'existe aucun antécédent dans la famille est:

$$\begin{aligned} & \text{Hétérozygote} \times \text{Hétérozygote} \times \frac{1}{4} \\ & = 2pq \times 2pq \times \frac{1}{4} \\ & = \frac{1}{23} \times \frac{1}{23} \times \frac{1}{4} \\ & = \frac{1}{2116} \end{aligned}$$

En l'absence d'antécédent familial :

- Parents non apparentés, le risque d'être hétérozygote est celui de la population générale :

Risque d'être hétérozygote pour la mère (2pq=population générale)

x

Risque d'être hétérozygote pour le père (2pq=population générale)

x

1/4

En présence d'antécédent familiale :

- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents sont apparentés à un malades :

Risque d'être hétérozygote pour le père (2/3)

x

Risque d'être hétérozygote pour la mère (2pq=Population générale)

x

1/4

La consanguinité et parenté

- Les mariages entre sujets apparentés, appelé **mariages consanguins**, unissent des individus ayant au moins un **ancêtre commun**.
- En effet, ce sont les enfants nés de ces unions qui sont consanguins. On doit parler d'union entre sujets apparentés.
- Les époux apparentés peuvent partager des gènes identiques venant de son ou de ces ancêtres, ce qui favorise l'homozygotie chez leurs enfants et l'apparition de maladie récessive, si le ou les ancêtres communs étaient porteurs d'une mutation délétère récessive.
- On dit que deux gènes sont identiques par descendance s'ils sont copiés d'un même **gène ancestral**.

La consanguinité et parenté

La consanguinité augmente le risque de maladie récessive.

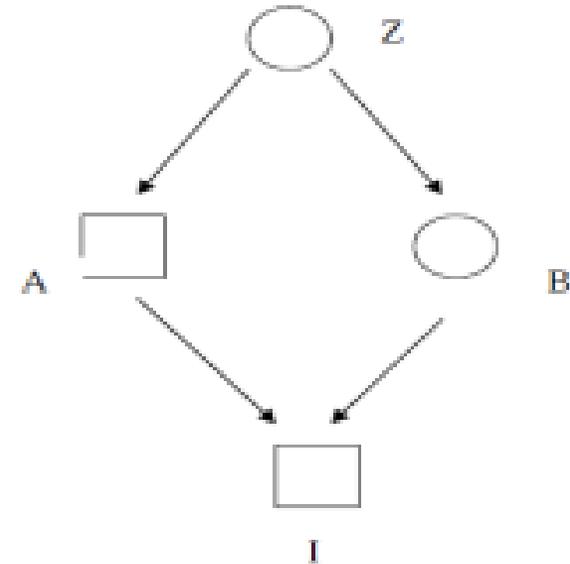
Donc, le mariage apparenté a comme risque d'augmenter la fréquence de l'apparition des maladies récessives

Par la suite, le calcul de risque est en fonction du **coefficient de consanguinité**

Par la suite, le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union reçoivent effectivement deux fois le même allèle.

Coefficient de relation et degré de parenté

- On dit que les deux individus A et B sont apparentés car ils possèdent un ancêtre commun Z.
- L'individu I, produit de l'accouplement entre A et B, est **consanguin** car ses deux parents son apparentés.
- **Le coefficient de consanguinité de l'individu I est égal au coefficient de parenté entre ses parents A et B.**
- C'est donc la probabilité que les deux exemplaires d'un gène tiré au hasard chez cet individu soient identiques par ascendance.
- Génétiquement, la proximité de A et B s'estime par **le coefficient de parenté**.
- **le coefficient de parenté** : c'est la probabilité qu'un gène tiré au hasard chez A, soit identique par ascendance à un exemplaire du même gène, tiré au hasard chez B.



Schématisation de l'obtention d'un individu consanguin

Quelles proportions de gènes partagent ?

- 1 parent et son enfant = $1/2$ exactement
- 2 germains (= frères et/ou sœurs) = $1/2$

Coefficient de relation (r) selon le degré de parenté

Parenté	Degré	Coefficient de relation= r
Parent-enfant	Premier	$1/2$
Fratrie	Premier	$1/2$
Oncle-nièce	Deuxième	$1/4$
Cousins germains	Troisième	$1/8$
Cousin au 2eme degré	Quatrième	$1/16$

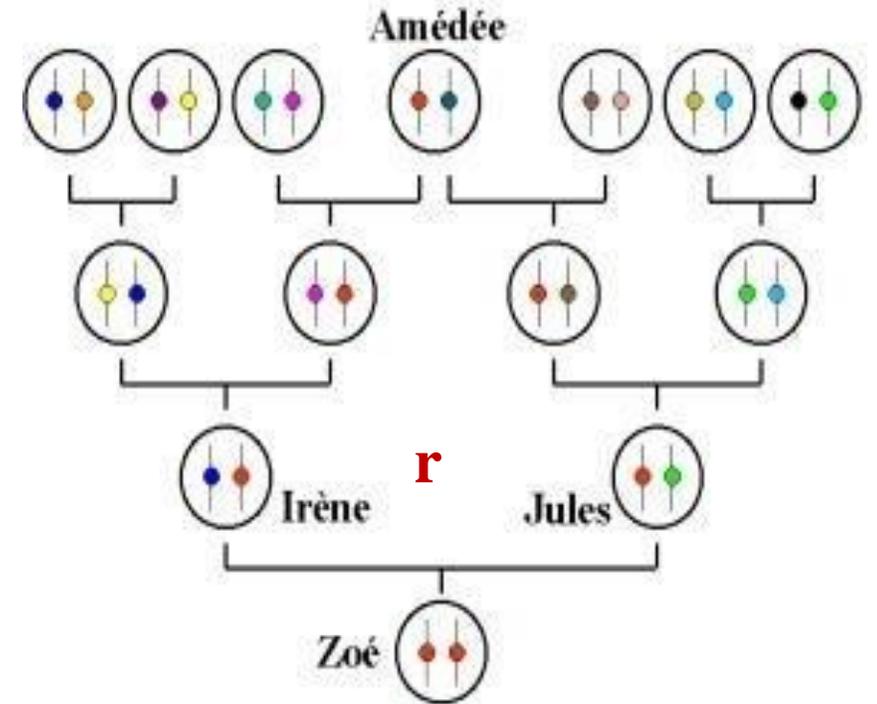
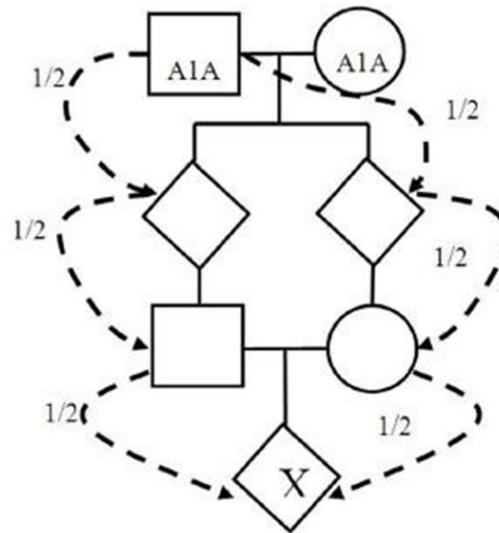
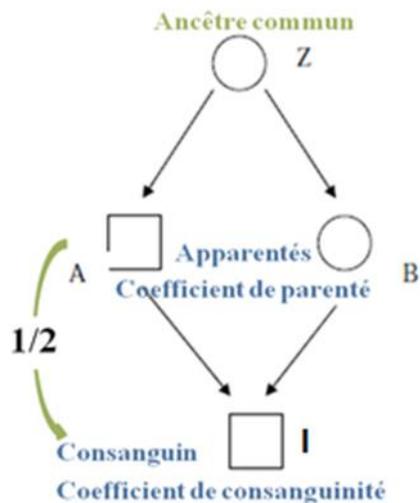
Coefficient de relation et degré de parenté

- On distingue deux notions légèrement différentes :
 - Deux individus sont apparentés : (lien entre deux individus) s'ils ont au moins un ancêtre en commun;
 - Un individu est dit consanguin : (propre à un seul individu) si ses deux parents sont apparentés
- Le niveau de consanguinité découle donc du degré de parenté.
- Statistiquement, plus deux individus sont apparentés, plus ils auront de gènes en commun, et plus leurs enfants seront consanguins.
- La parenté entre deux individus a pour conséquence la possibilité que ces individus aient chacun reçu, en un locus quelconque, une copie du même gène présent chez l'ancêtre commun.

Remarque: On parle de consanguinité pour un seul gène, mais aussi pour un génotype complet.

Le coefficient de parenté

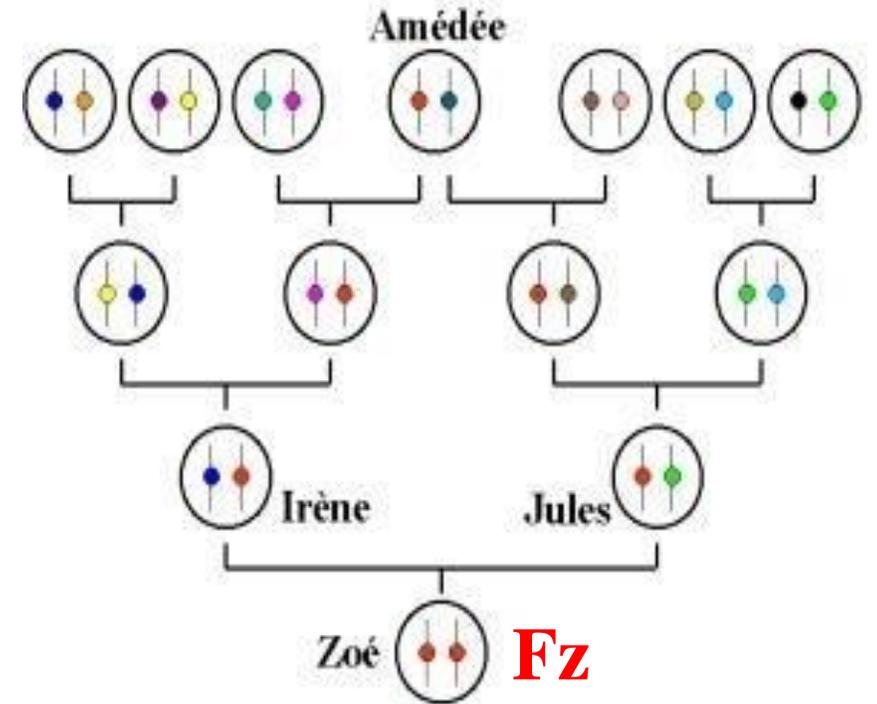
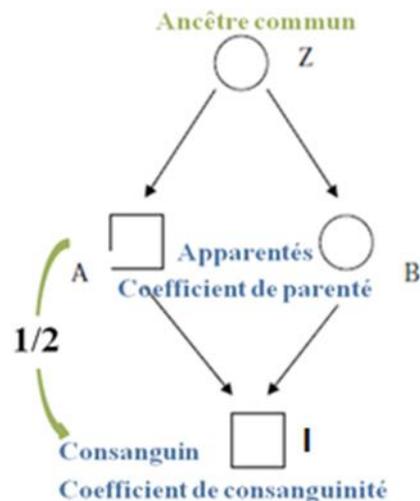
- Le coefficient de parenté entre deux individus, i et j , est désigné par r_{ij}
- Le coefficient de parenté entre deux individus, i et j , est égal à la probabilité pour que deux gènes tirés au hasard au même locus, l'un chez i et l'autre chez j , soient identiques par descendance.
- Le coefficient de parenté mesure avec quelle probabilité deux individus peuvent transmettre chacun dans un de leurs gamètes la copie d'un même gène ancêtre.



Coefficient de parenté (r) entre Irène et Jules et coefficient de consanguinité de Zoé (F_I)

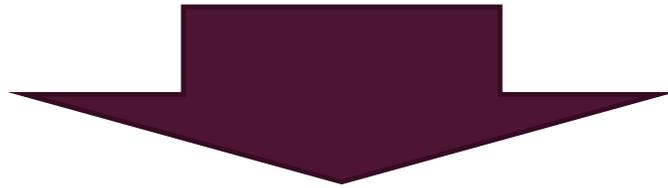
Le coefficient de consanguinité

- Le coefficient de consanguinité d'un individu, Z , est désigné par F_z .
- Le coefficient de consanguinité d'un individu z est égal à la probabilité pour que les deux gènes qu'il possède en un locus soient identiques par descendance.
- Le coefficient de consanguinité mesure avec quelle probabilité un individu a reçu, des deux gamètes parentaux dont il est issu, deux copies d'un même gène ancêtre.



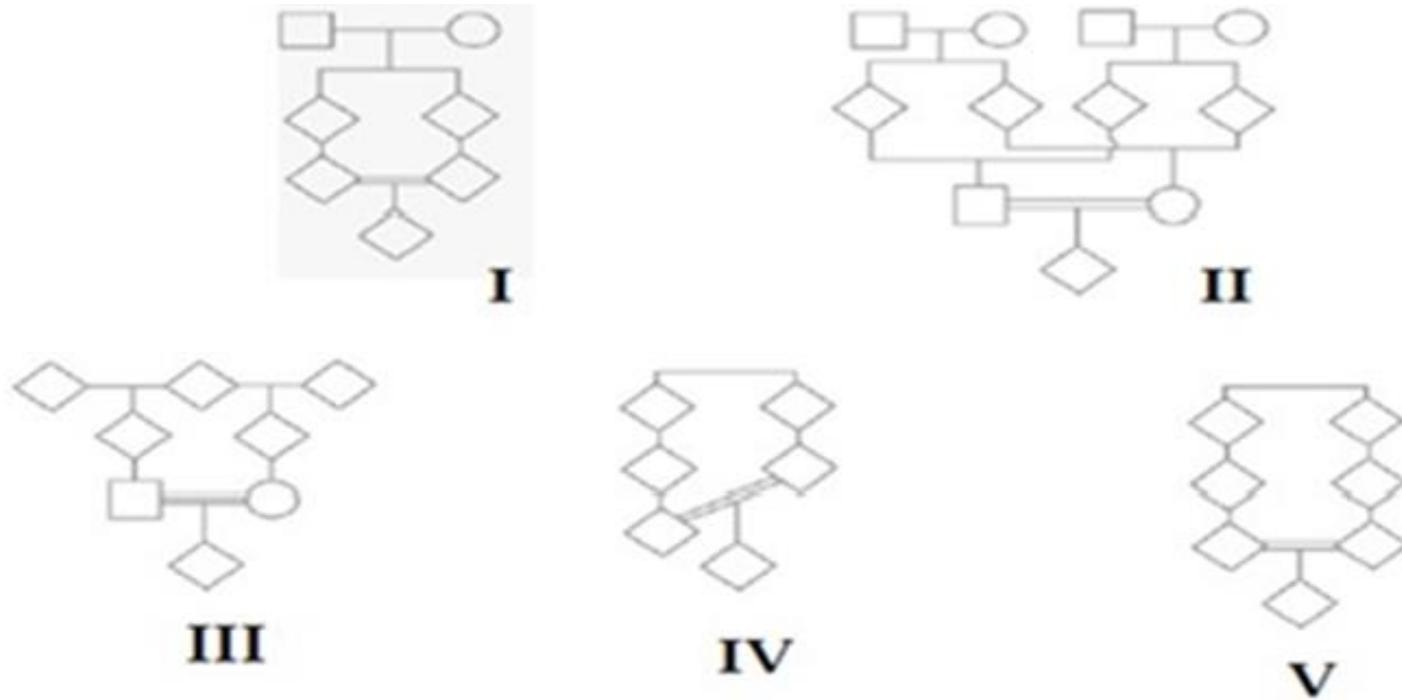
Coefficient de parenté (r) entre Irène et Jules et coefficient de consanguinité de Zoé (F_z)

**Calculer le coefficient de consanguinité (F)
d'un individu**



**revient à calculer le coefficient de parenté (r)
entre ses deux parents.**

$$\mathbf{F = \frac{1}{2} r}$$



I: Cousins germains ; II : doubles cousins germains ; III : Demi-cousins germains ;
 IV : cousins inégaux ; V : cousins issus de germains

Calcul du coefficient de consanguinité (FI)

- Si les parents ne sont pas apparentés $FI = 0$
- Dans les autres cas **FI** est calculé en fonction des degrés de liens entre l'individu et le ou les ancêtres communs.

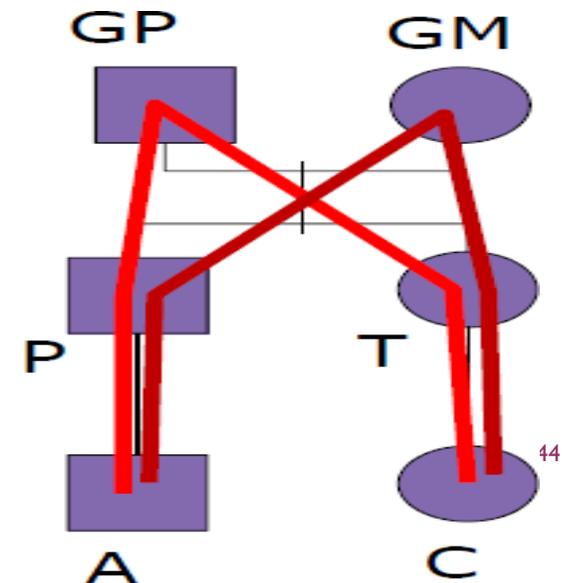
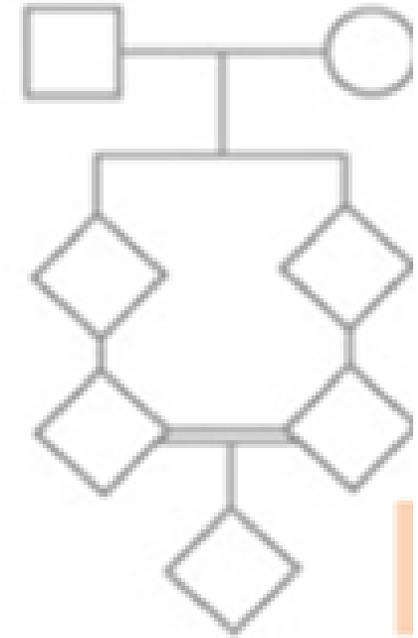
1) Dessiner l'arbre généalogique

- ❑ Les 2 personnes à évaluer (X et Y)
- ❑ Les ancêtres communs
- ❑ Les intermédiaires

2) Identifier les ancêtres communs

- ### 3) Identifier chaque chemin permettant de joindre X à Y via l'ancêtre commun et compter le nombre « n » de sauts.

- ❑ Chemin A-P-GP-T-C
- ❑ Chemin A-P-GM-T-C



Coefficient de parenté r:

- Chemin A-P-GP-T-C: Contribution P1 = $(1/2)^4$
- Chemin A-P-GM-T-C: Contribution P2 = $(1/2)^4$

$$\text{Parenté } (r) = P1 + P2 = (1/2)^4 + (1/2)^4 = 1/8$$

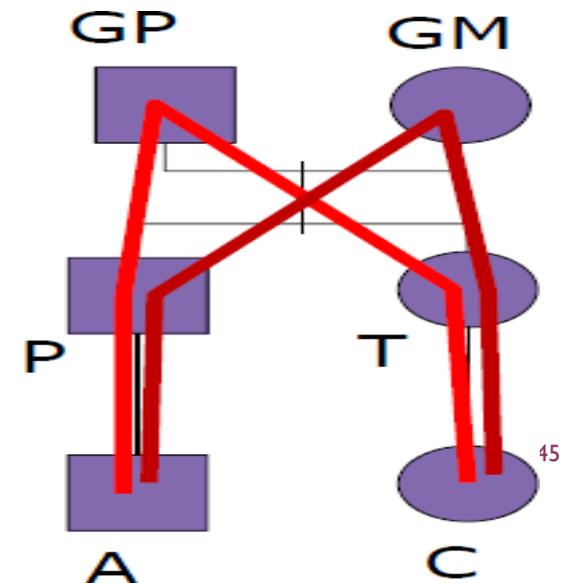
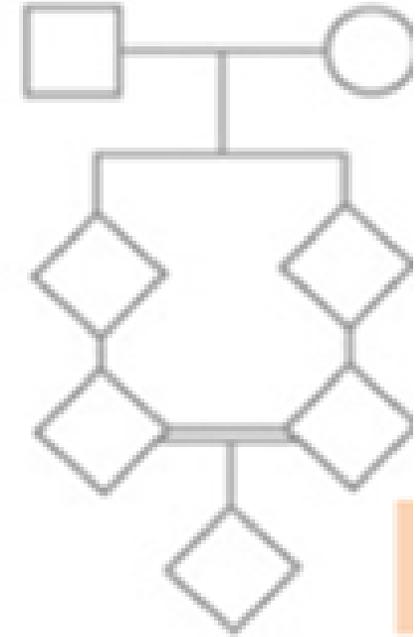
$$F = \frac{1}{2} r$$

Coefficient de consanguinité F_I

$$F_I = \sum_{I=1}^n (1/2)^{m+p+1}$$

- **m** = le nombre de générations qui relie la mère de I à l'ancêtre commun.
- **p** = le nombre de générations qui relie le père de I à l'ancêtre commun.
- **n** = nombre d'ancêtres communs

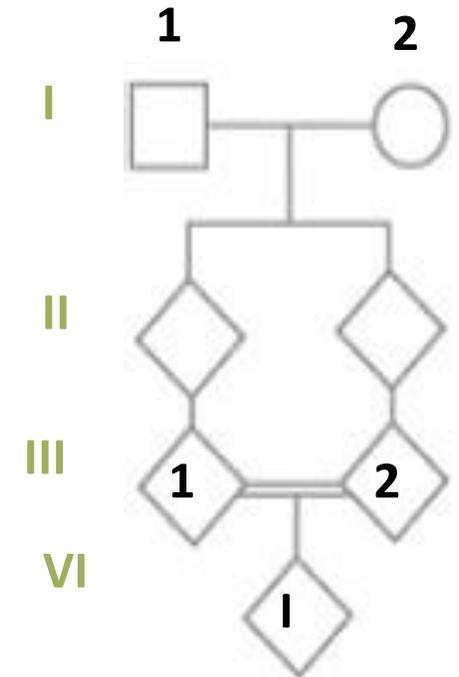
$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/16$$



Exemple : Nous allons calculer dans le cas où les deux parents sont **cousins germains**:

$$F_I = \sum_{I=1}^n (1/2)^{m+p+1}$$

- n ancêtre communs = 2 (les grand parents) m = 2 ; p = 2
 - Σ = somme (on calcule $1/2^{(m+p+1)}$ pour chaque ancêtre)
 - $F_I = \Sigma 1/2^{(m+p+1)} = 1/2^{(2+2+1)} + 1/2^{(2+2+1)} = 1/32 + 1/32 = 1/16$
- **1/16 est le coefficient de consanguinité d'un individu issu d'une union entre des cousins germains**
- Le coefficient de parenté r ($F = 1/2 r$) de deux cousins germains est **1/8**.



Risques de transmission

- En cas de mariage entre cousins germains, la probabilité d'avoir un enfant atteint dans le cas d'une maladie autosomique récessive dans un mariage apparenté :

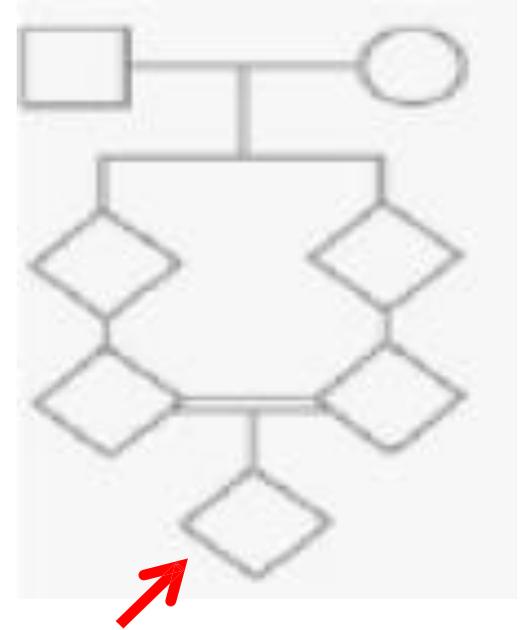
I) En l'absence d'antécédent familial pour cette pathologie :

- La probabilité d'avoir un enfant atteint = $q^2 + Fq$

- q^2 : fréquence de la maladie = 1/10 000

- F : coefficient de consanguinité (cousins germains=1/16)

- $q^2 + Fq = 1/10000 + 1/16 \times 1/100 \sim 1/1600$



En l'absence d'antécédent familial :

Parents non apparentés:

- Parents non apparentés, le risque d'être hétérozygote est celui de la population générale :

Risque d'être hétérozygote pour la mère
($2pq$ =population générale)

X Risque d'être hétérozygote pour le père
($2pq$ =population générale)

X 1/4

Parents apparentés:

La probabilité d'avoir un enfant atteint :

$$= q^2 + Fq$$

2) Si un hétérozygote épouse sa cousine germaine :

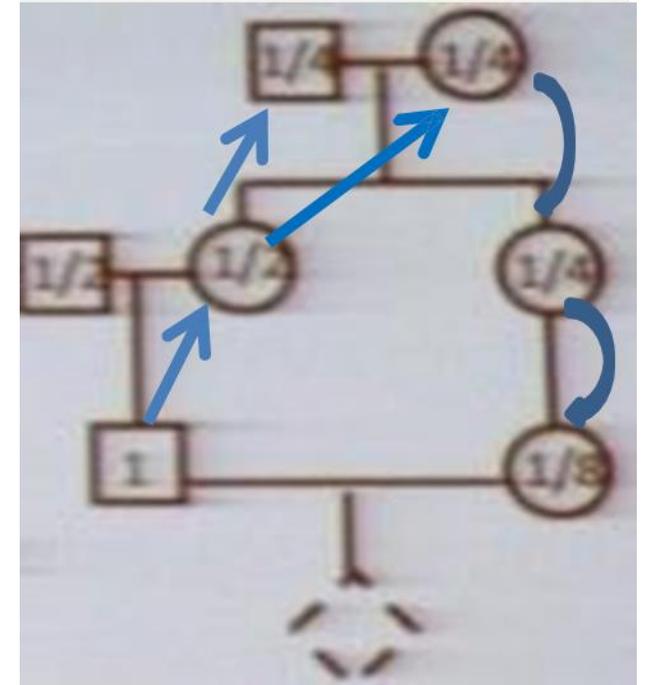
La probabilité d'avoir un enfant atteint

= Risque que la mère soit hétérozygote

x risque que le père soit hétérozygote x 1/4

- ❑ Risque pour le père d'être hétérozygote : 1
- ❑ Risque pour la mère d'être hétérozygote : 1/8
(car cousine germaine d'un hétérozygote)
- ❑ Risque d'avoir un enfant atteint :

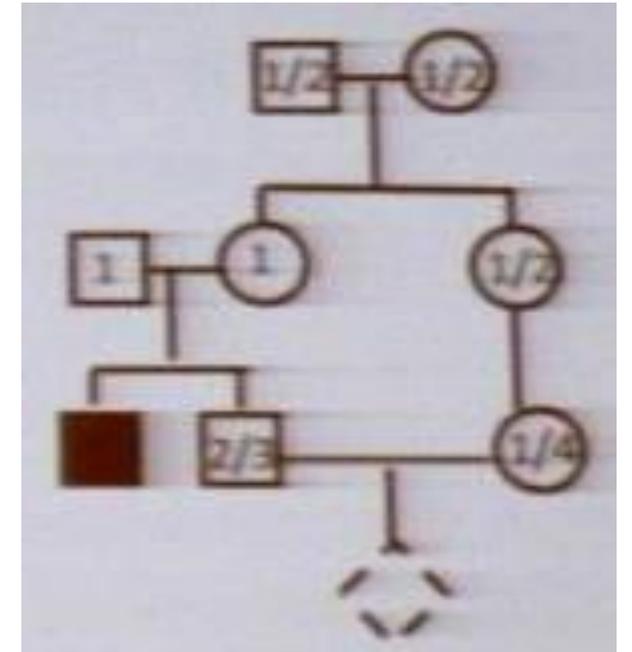
$$1 \times 1/8 \times 1/4 = 1/32$$



3) Si le frère sain d'un malade épouse sa cousine germaine :

■ **Risque que la mère soit hétérozygote X risque que le père soit hétérozygote x 1/4**

- ❑ Risque pour le père d'être hétérozygote : **2/3** (car frère d'un sujet atteint)
- ❑ **L'existence d'antécédent familial pour cette pathologie**
- ❑ Risque pour la mère d'être hétérozygote : **1/4** (car cousine d'un sujet atteint)
- ❑ **Risque d'avoir un enfant atteint : $2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$**



En l'absence d'antécédent familial :

Parents non apparentés:

- Parents non apparentés, le risque d'être hétérozygote est celui de la population générale :
Risque d'être hétérozygote pour la mère
($2pq$ =population générale)
X Risque d'être hétérozygote pour le père
($2pq$ =population générale)
X 1/4

Parents apparentés:

- La probabilité d'avoir un enfant atteint :**
= $q^2 + Fq$
- Si un hétérozygote épouse sa cousine germaine :**
Risque d'être hétérozygote pour le père (1)
X Risque d'être hétérozygote pour la mère (1/8)
X 1/4
 $1 \times 1/8 \times 1/4 = 1/32$

En présence d'antécédent familiale :

- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents sont apparentés à un malade :
Risque d'être hétérozygote pour le père (2/3)
X Risque d'être hétérozygote pour la mère
($2pq$ =Population générale)
X 1/4

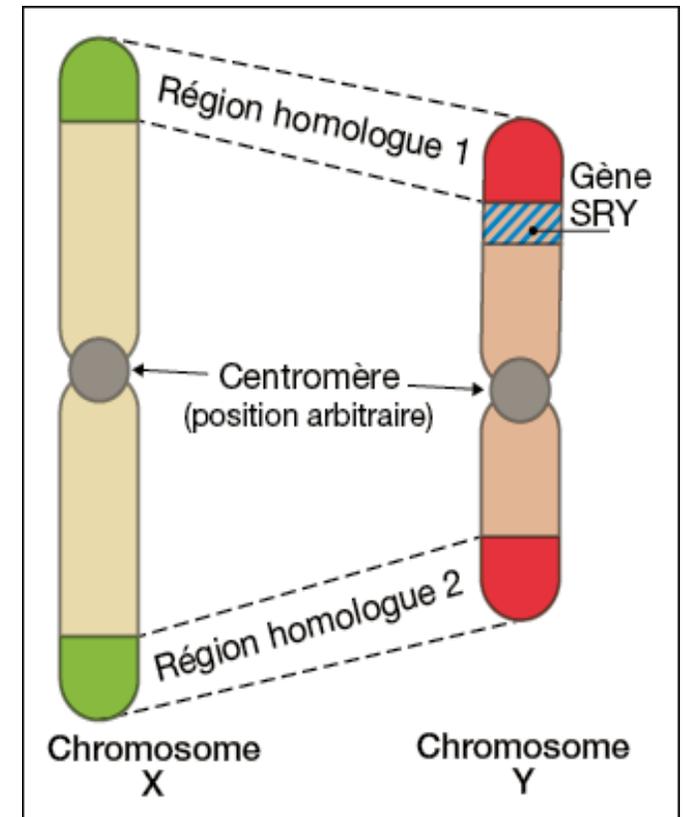
- Si le frère sain d'un malade épouse sa cousine germaine
Risque d'être hétérozygote pour le père (2/3)
X Risque d'être hétérozygote pour la mère (1/4)
X 1/4
 $2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$

Exemple: *phénylcétonurie*

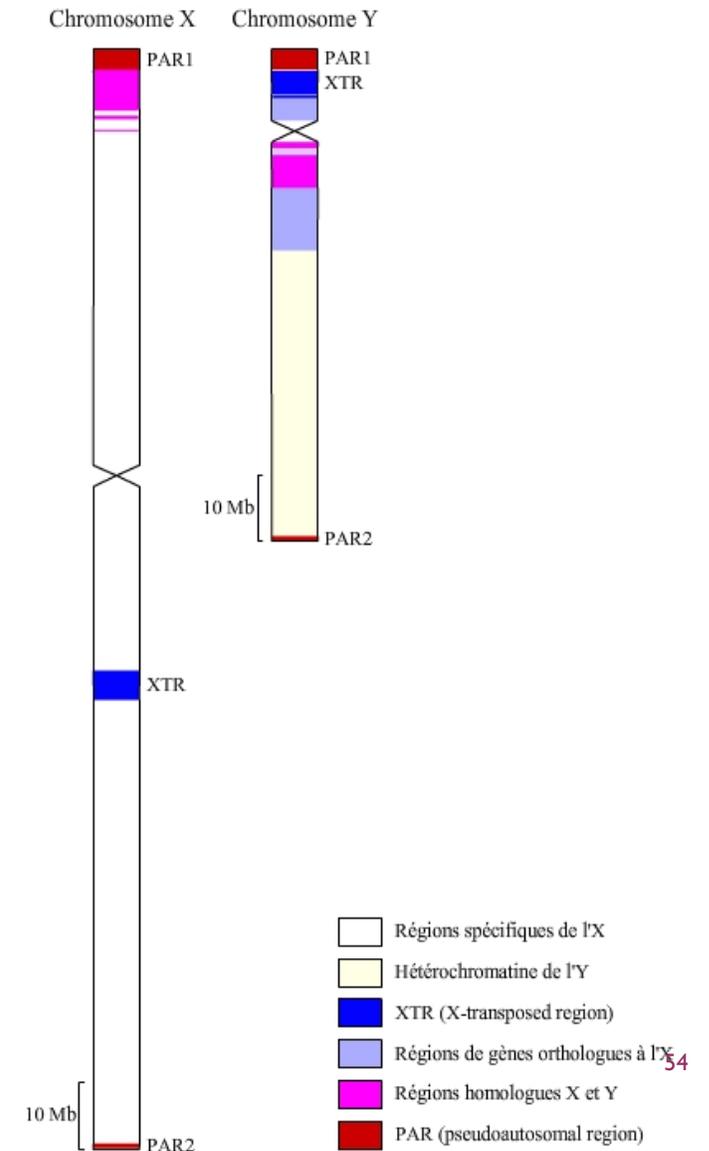
- Dans la *phénylcétonurie*, la fréquence des hétérozygotes est : 1/50
- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents ne sont pas apparentés est :
$$1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10000$$
 (fréquence de la maladie)
- Si un hétérozygote épouse sa cousine germaine.
$$1 \times 1/8 \times 1/4 = 1/32$$
- Si le frère sain d'un malade épouse sa cousine germaine
$$2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$$
- En général, un mariage consanguin est jugé dangereux si : le coefficient de consanguinité dépasse 1/16 avec coexistence de maladies autosomiques récessives.

HÉRÉDITÉ LIÉE AU SEXE

- **Un caractère lié au sexe** est déterminé par un gène porté par un gonosome.
- En plus des 22 paires d'autosomes, la femme possède deux chromosomes **X**, elle est dite **homogamétique** (produit un seul type de gamètes).
- L'homme a un chromosome **X** et un chromosome **Y**, il est dit **hétérogamétique** (produit deux types de gamètes).
- La plupart des maladies liées au sexe sont transmises par le chromosome X.
- Les chromosomes X et Y n'ont qu'une très petite partie commune.
- Les maladies dont le gène est localisé sur le chromosome X se transmettent le plus souvent sur le mode récessif lié à l'X.
- Certaines maladies sont transmises sur le mode dominant lié à l'X.



- Les caractères déterminés par des allèles portés par cette portion homologue: **pseudo-autosomique (PAR 1 et PAR 2)** sont indirectement liés au sexe et ils se comportent comme **les caractères autosomiques**.
- Par contre, les caractères portés par les **portions non homologues** sont directement liés au sexe et leur génétique est particulière.
- Etant donné que le chromosome X est nettement plus grand que le chromosome Y, les caractères liés au sexe sont presque toujours portés par le gonosome X.
- Une mutation sur le chromosome Y sera automatiquement transmise du père à son fils et ne sera jamais retrouvée chez une femme.



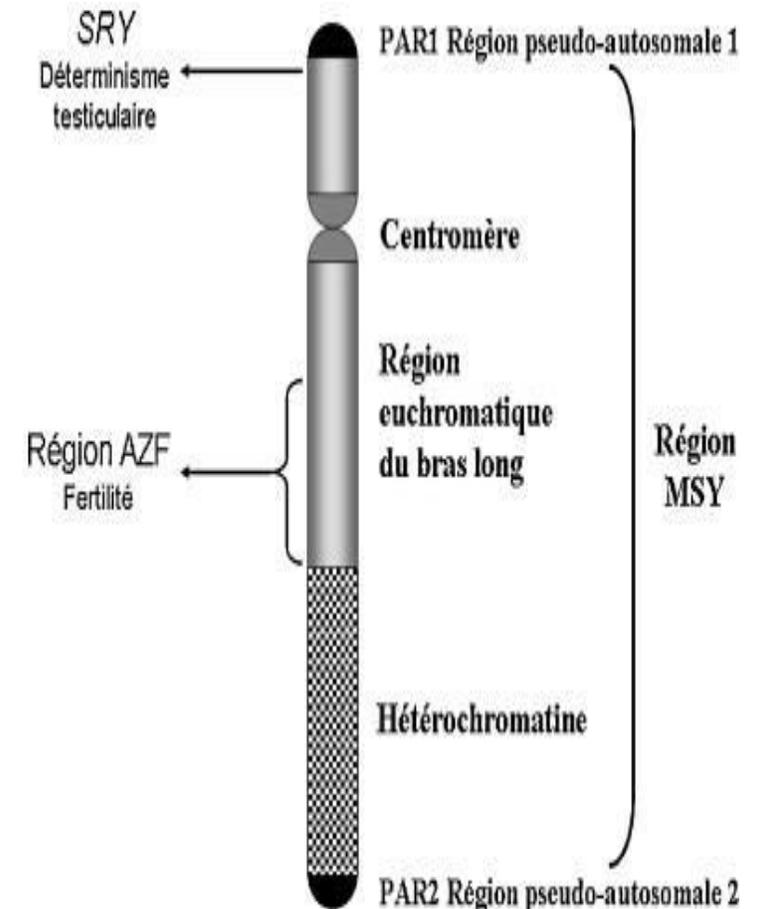
- **Un phénotype influencé par le sexe** se dit d'une maladie autosomique qui s'exprime chez les deux sexes, mais avec des fréquences inégales.
 - La calvitie par exemple est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.
- **Un phénotype limité au sexe** concerne des maladies autosomiques mais qui ne se manifestent que chez un seul sexe.
 - Exemple les mutations du **gène AURKC**,
 - En particulier l'anomalie entraînent chez les hommes une infertilité avec un profil particulier au spermogramme (spermatozoïdes macrocéphales et multiflagellés).
 - Le phénotype des femmes est normal.



La calvitie plus fréquente chez les hommes

Les chromosomes sexuels ou gonosomes

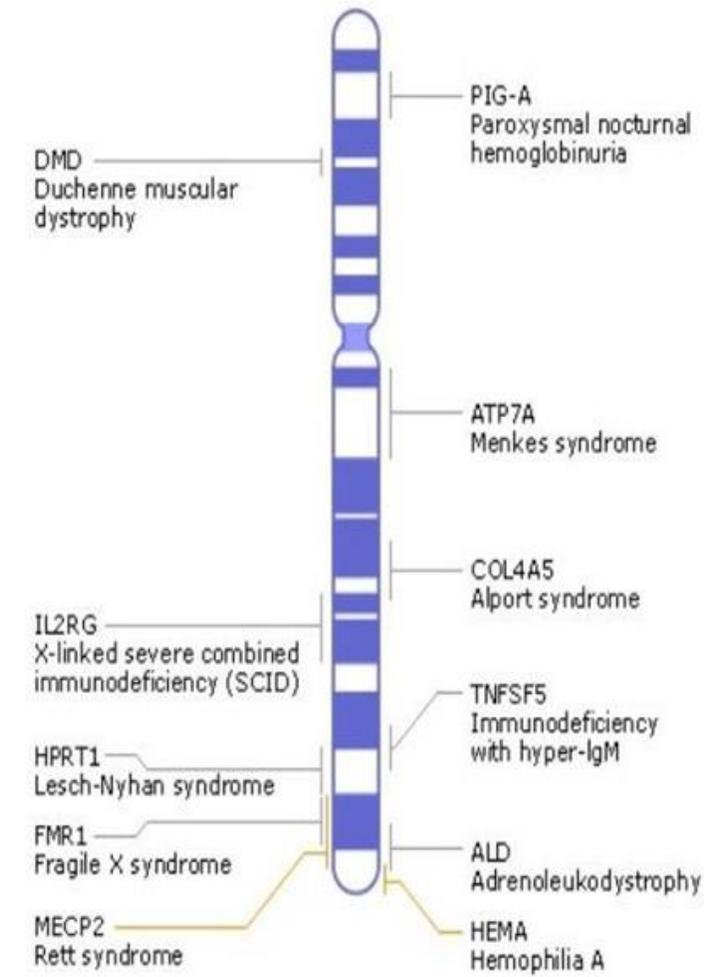
- Chez l'Homme, le chromosome Y est un petit chromosome de **59 Mb**.
- Il contient environ **70 gènes** essentiellement impliqués dans la différenciation sexuelle masculine (**SRY**) et la **spermatogénèse**.
- Aujourd'hui, seuls 54 gènes sont communs aux 2 gonosomes et 15 gènes ne sont présents que sur le chromosome Y.
- Une grande partie de bras longs du chromosomes Y est constituée d'hétérochromatine de taille très variable.
- On remarque que la présence ou non du chromosome **Y** détermine le sexe de l'individu.
- On a identifié sur ce chromosome un des gènes importants qui déterminent le sexe de l'individu, le **gène SRY (Sex-determining Region of Y)**.
- C'est ainsi, la présence du chromosome Y est un facteur qui détermine **la masculinité des humains**.



Chromosome Y chez l'homme

Les chromosomes sexuels ou gonosomes

- Pour sa part, le chromosome X humain, séquencé en 2005, est un grand chromosome de 155 Mb qui contient environ 2000 gènes .
- Chez les femmes, le chromosome X représente presque 5% de tout l'ADN et chez les hommes, qui ont seulement un chromosome X.
- Les hommes héritent du chromosome X qu'ils ont de leur mère et du chromosome Y de leur père, alors que les femmes héritent d'un chromosome X de la mère et de l'autre du père.



Chromosome X chez l'être humain.

Particularités de l'hérédité liée au chromosome X

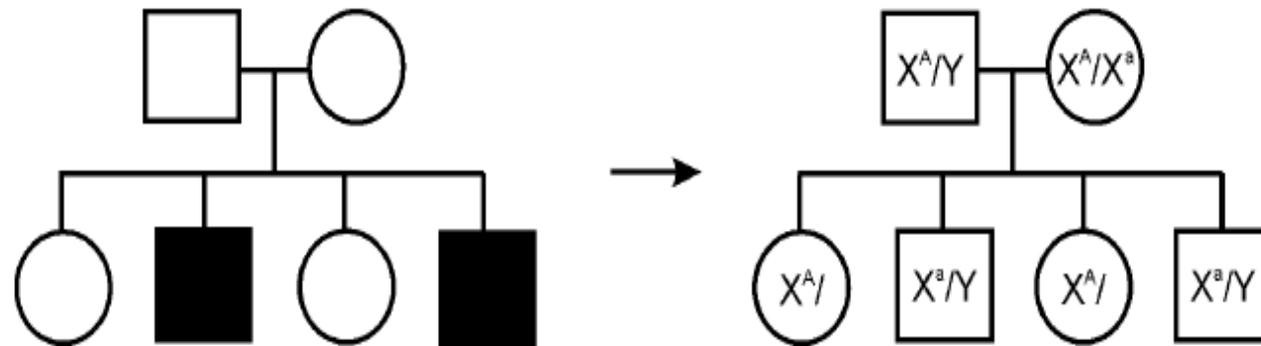
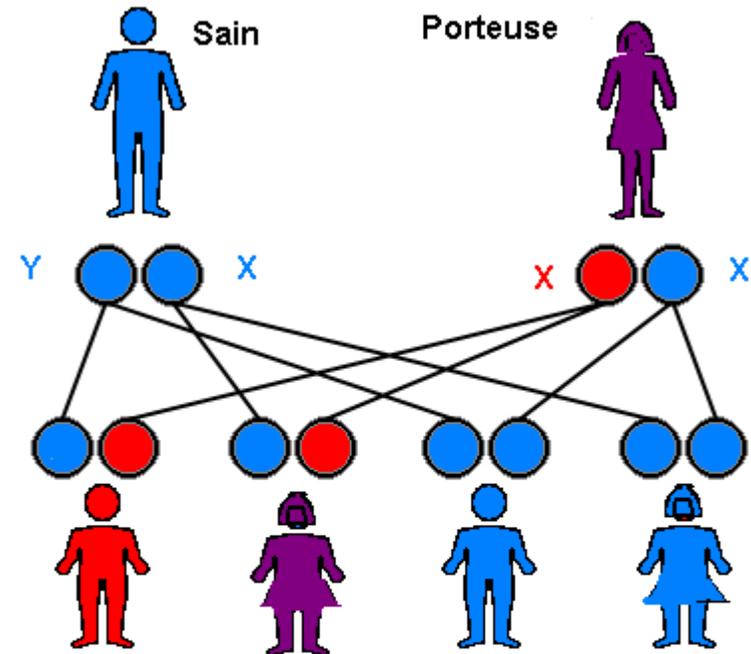
- Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont **hémizygotés** et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.
- Par contre, les femmes possèdent deux chromosome X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.
- Ceci présente des conséquences pour les maladies liées à un gène du chromosome X. C'est le cas de la question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin.
- Chez le sexe masculin, soit le gène est muté et les individus sont atteints, soit le gène est normal et ils sont sains.
- On contrepartie, la question de la dominance ou de la récessivité se pose chez les individus de sexe féminin.
- C'est ainsi si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante.
- Par contre si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)

- Un gène récessif lié à l'X se manifeste presque exclusivement chez le garçon hémizygoté qui ne possède qu'un seul chromosome X.
- Un allèle morbide récessif porté par le chromosome **X** ne sera pas exprimé à l'état hétérozygote chez une **femme $X^M X^m$** (**X^M** = allèle sain dominant et **X^m** = allèle morbide récessif), on parle d'une **femme porteuse saine**,
- Alors qu'un **homme** ne pourra qu'être sain (**$X^M Y$**) ou atteint (**$X^m Y$**), mais jamais porteur sain.
- Dans le cas de ces maladies, les hommes sont donc beaucoup plus fréquemment touchés que les femmes (pour lesquelles il faut que les deux parents soient porteurs de l'allèle malade).
- La transmission des maladies liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère

Transmission par la mère

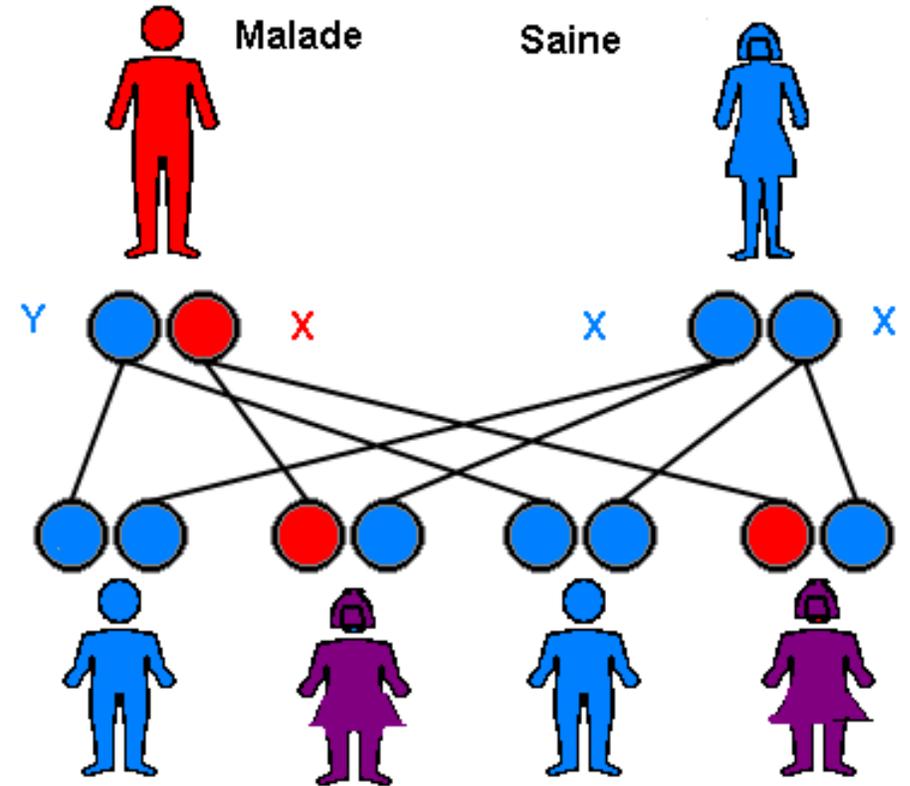
- Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X portant l'allèle qui cause la maladie à chacun de ses enfants.
- Ses filles ont un risque de 50% d'être conductrices : les filles pouvant être homozygotes saines (X^A/X^A) ou hétérozygotes (X^A/X^a).
- Ses fils ont un risque de 50% d'être atteints : la présence d'un seul de ces allèles (X^a) suffira à déclencher la maladie chez l'homme (X^a/Y).



Transmission par la mère

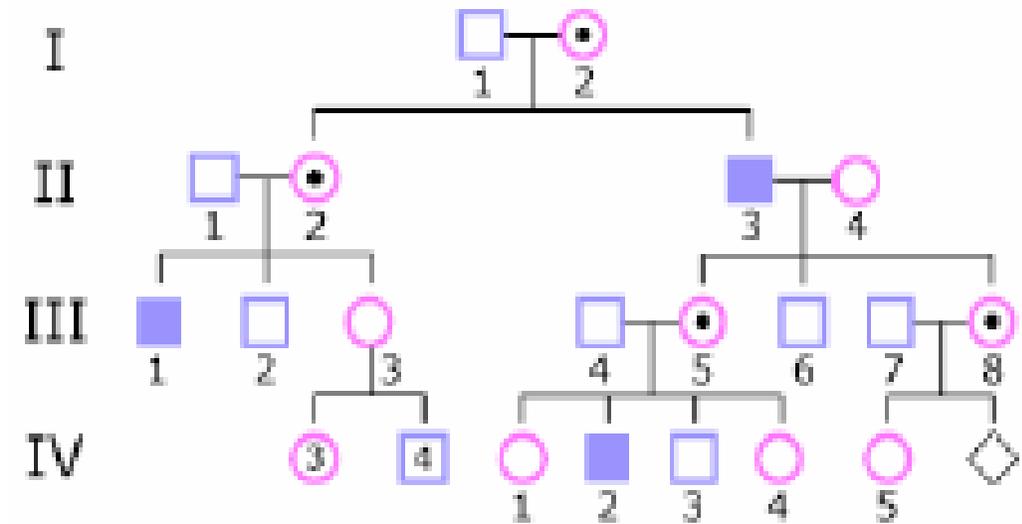
Transmission par le père

- Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices car elles reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle responsable de la maladie.
- Aucun des fils d'un homme malade n'est malade, ni ne peut transmettre la maladie, car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie.



Hémophilie

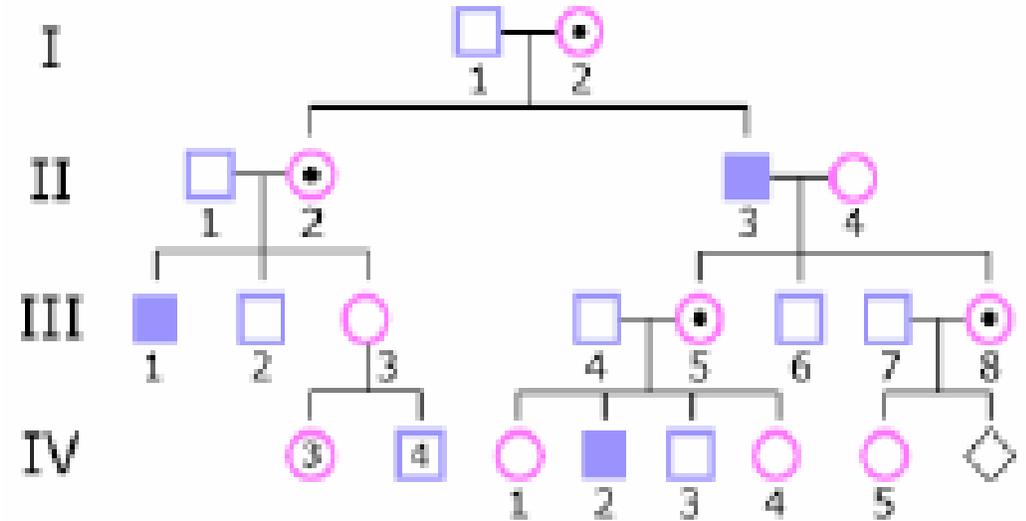
- Certains membres de la famille suivante sont atteints de l'hémophilie,
- L'Hémophilie est caractérisée par une absence de coagulation sanguine due à la mutation d'un gène codant pour un facteur de coagulation.
- Dans cette famille, on constate que seuls les hommes sont atteints.
- Il n'y a aucune transmission père-fils.
- Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.
- La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades.
- Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices.



Mode de transmission de l'hémophilie

Critères de reconnaissance d'une maladie RLX

- Les sujets atteints sont pratiquement tous des garçons.
- Ils naissent en général du mariage d'une femme hétérozygote normale (conductrice ou porteuse de la maladie) et d'un homme normal.
- Dans les fratries des sujets malades, un garçon sur deux en moyenne est atteint, et une fille sur deux est conductrice.
- Dans la famille du père, les sujets sont sains, tandis que des hommes du côté maternel peuvent être atteints.
- Dans la descendance d'un malade tous les garçons sont sains jamais de transmission père-fils et toutes les filles sont hétérozygotes (conductrices) et phénotypiquement normales.
- Parfois les conductrices de maladies récessives liées à l'X ont certaines manifestations de la maladie.
- Par la suite on note la manifestations de la maladie chez les hétérozygotes par inactivation du chromosome X.



Mode de transmission de l'hémophilie

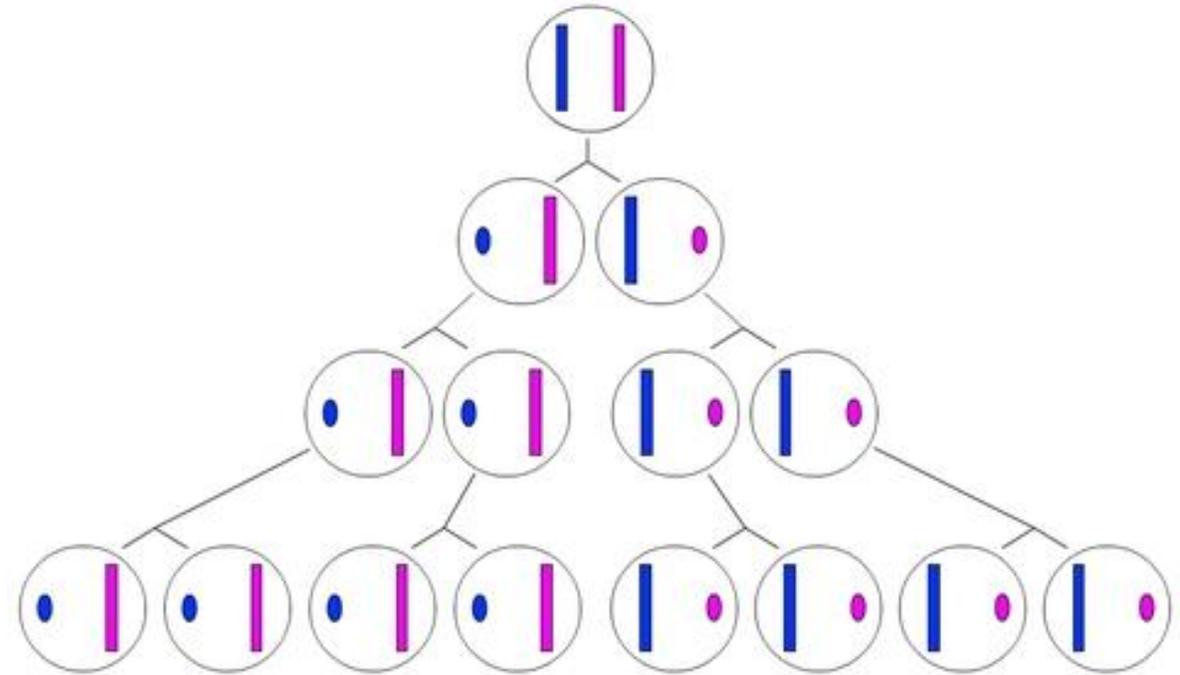
Particularités de l'hérédité récessive liée à l'X (RLX)

Inactivation de l'X = Lyonnisation de l'X (Théorie de Mary Lyon, 1961)

- Un mécanisme de correction du dosage génique est donc requis pour assurer un niveau égal d'expression des gènes portés par l'X chez la femme et l'homme (un mécanisme épigénétique).
- Un seul X est actif dans les cellules somatiques des femelles des mammifères.
- L'un des deux chromosomes X des cellules somatiques d'une femme (46,XX) est inactivé :
Processus d'extinction transcriptionnelle.
- Cette inactivation (lyonisation) se produit au hasard et porte soit sur le chromosome X d'origine maternelle (X_m), soit sur le chromosome X d'origine paternelle (X_p).
- L'inactivation de l'un des X intervient très tôt au cours de l'embryogenèse 7-10 j post fécondation.

Inactivation de l'X = Lyonnisation de l'X (Théorie de Mary Lyon, 1961)

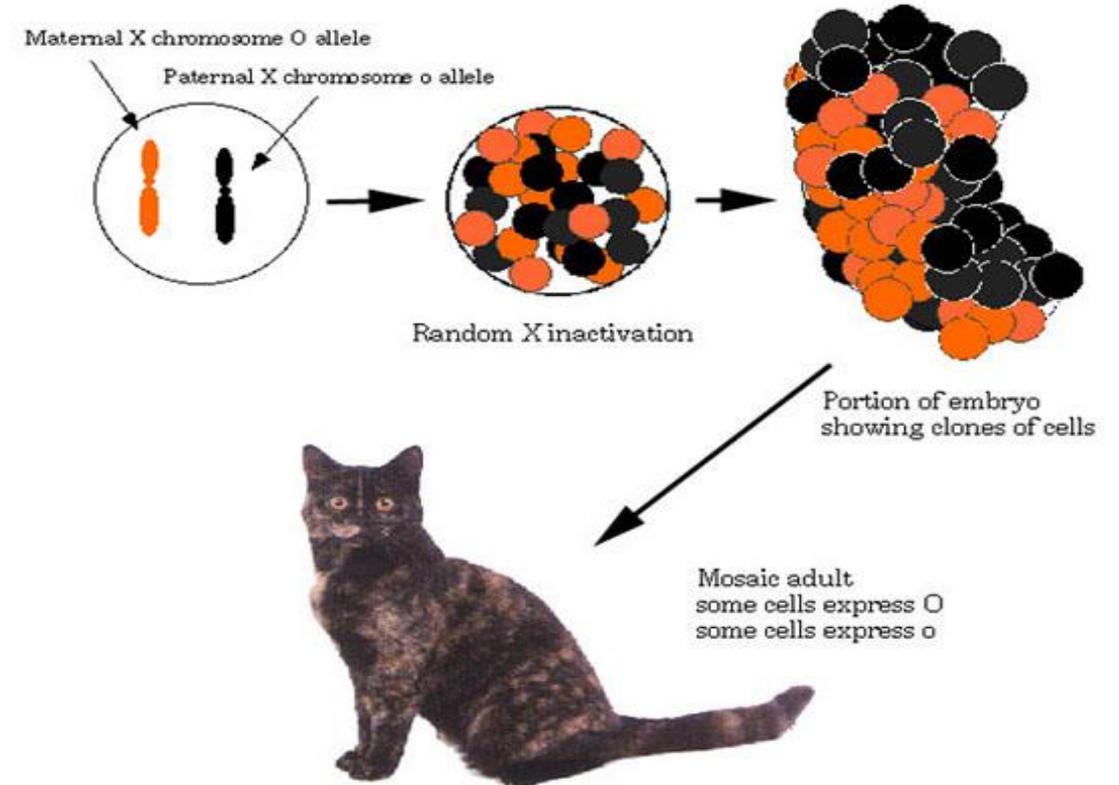
- **Le choix de l'X** se fait au hasard dans chaque cellule, on a donc une chance sur deux que ce soit l'X paternel ou l'X maternel qui soit inactivé.
- L'inactivation d'un des X chez la femme permet une égalisation entre l'homme et la femme de la transcription des protéines au niveau des chromosomes X.
- Au cours de cette inactivation un des deux chromosomes X passe, durant le développement embryonnaire précoce, d'un état euchromatique actif à un état hétérochromatique inactif, connu sous le nom de **corpuscule de Barr** = le **Corps de Barr**



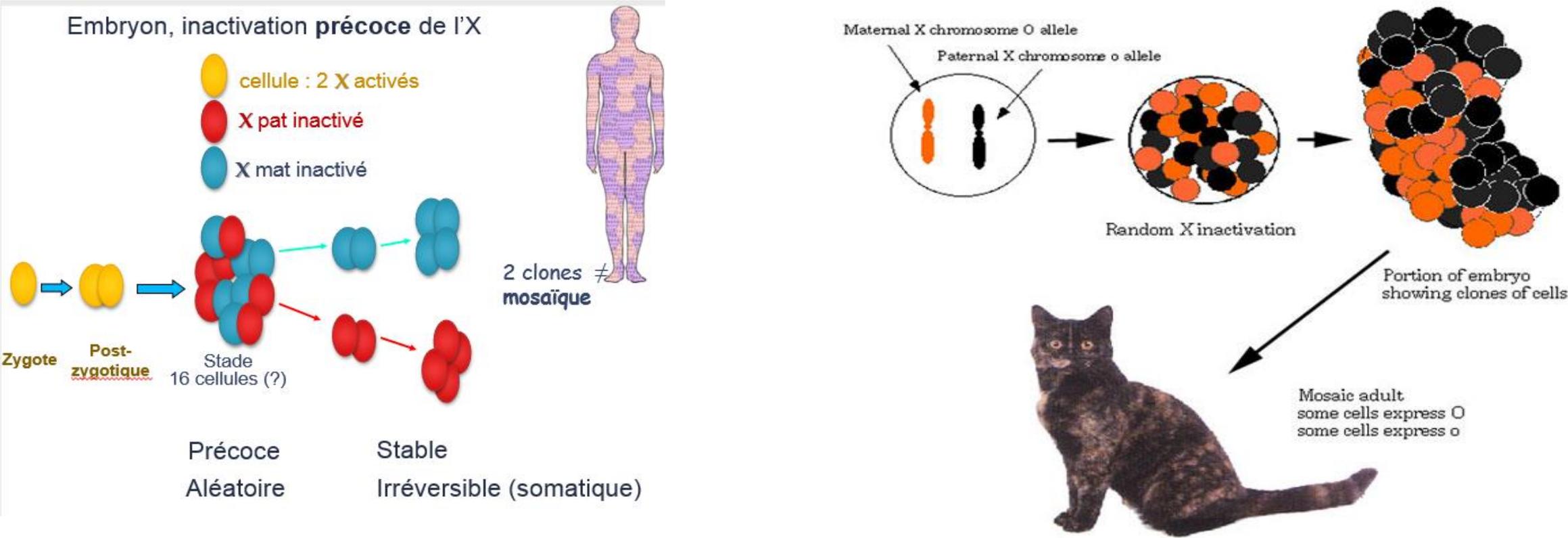
Très précocement au cours du développement, l'un des deux chromosome X est inactivé en donnant naissance au corpuscule de Barr. Cette inactivation est alors transmise à la descendance de la cellule. Le choix de l'inactivation du chromosome X paternel (en bleu) ou maternel (en rose), est aléatoire.

Inactivation de l'X = Lyonnisation de l'X (Théorie de Mary Lyon, 1961)

- La couleur du pelage du chat est portée sur le chromosome X.
- Du fait que les mâles n'ont qu'un X, ils ne peuvent porter qu'une couleur (noir ou roux), en plus du blanc (absence de couleur).
- En revanche, les chattes peuvent avoir deux couleurs différentes, une sur chaque X, selon la zone du corps.
- En conséquence, les femmes sont une mosaïque de deux lignées cellulaires avec une inactivation aléatoire de l'un des chromosomes X (X maternel ou X paternel).



Inactivation du chromosome X



- Au stade précoce représenté sur ce schéma, la proportion chromosome X maternel actif est de 50%.

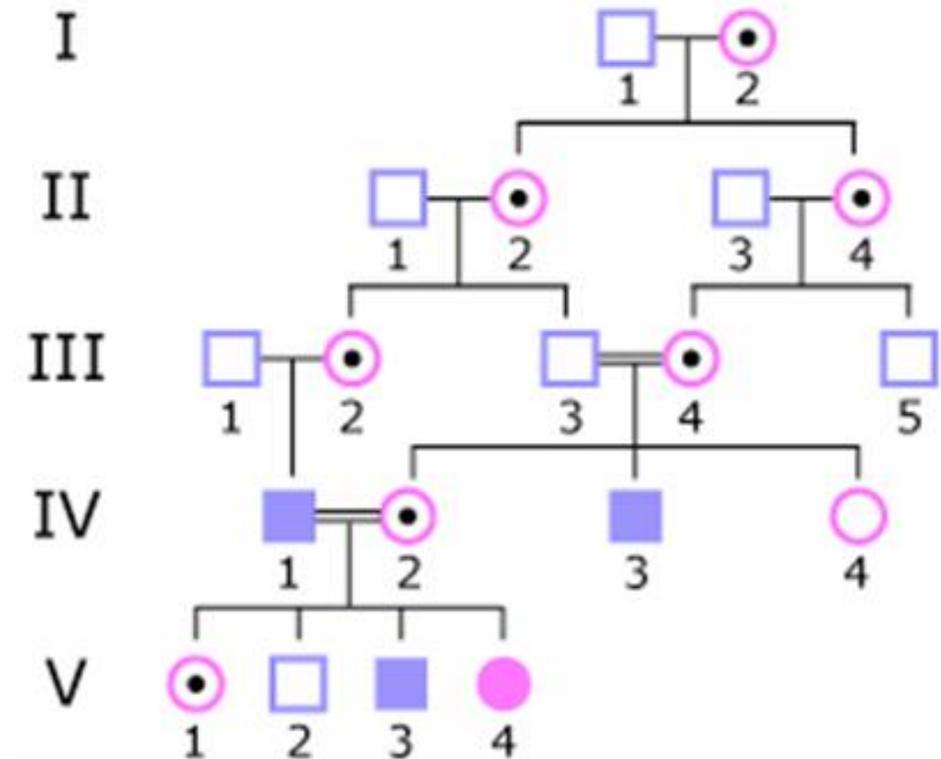
La myopathie de Duchenne

- La **myopathie de Duchenne** touche 1 garçon sur 3000.
- Le gène en cause est le gène de la dystrophine qui est très long (2,3 méga bases), le locus concerné est sur le chromosome (Xp21).
- Il est organisé en 79 exons séparés par des introns de taille très variable.
- Il est transcrit en un ARNm de 14 kb qui code pour une protéine : la dystrophine.
- La myopathie de Duchenne (MD) correspond à une inactivation totale du gène donc la protéine est absente.
- Particularités de cette maladie : il y a taux très élevé de mutations de novo et on peut aussi voir des cas de mosaïques germinales.



Consanguinité

- Les mariages entre apparentés donne des enfants consanguins, plus souvent homozygotes qu'un enfant non consanguin.
- Cela augmente le risque que les filles soient atteintes d'une maladie récessive liée à l'X.
- **Exemple** : Maladie de Fabry : La maladie de Fabry est une maladie qui associe des atteintes dermatologiques et cardiaques dues à un déficit en alpha-galactosidase A.
- Dans cette famille deux mariages entre cousins se sont produits on pourrait penser qu'il s'agit d'une transmission autosomique dominante, si on n'étudiait cette maladie qu'à travers cette seule famille IV (1 et 2).



Maladie de Fabry

Fréquence génotypique et allélique

- L'équation de Hardy-Weinberg est aussi applicable à l'hérédité récessive liée à l'X :
- La **fréquence des hommes atteints** est donnée par la fréquence du gène **q** ;
- La **fréquence des femmes conductrices** est de **2pq** (fréquence des hétérozygotes)
- La **fréquence des femmes bien portantes** est de **p² + 2pq** (homozygotes saines et hétérozygotes).
- Distribution: **[AA] = p² [Aa] = 2 pq [aa] = q²**
- Si la fréquence de l'allèle X_a = q
 - Alors la fréquence des hommes atteints sera q (X_aY)
 - Et la fréquence des femmes atteintes sera **q²** (X_aX_a).

Daltonisme

- 1 homme / 30 ; fréquence de l'allèle malade : $q = 1/30$; $p = 29/30$
- La fréquence des Femmes :
 - Homozygote Normales est $(29/30)^2$
 - Homozygotes atteintes est $(1/30)^2 = 1/900$
 - Conductrices est $2pq \approx 2q = 1/15$
- La fréquence des hommes atteints est donnée par la fréquence du gène q
- la fréquence des femmes conductrices est de $2pq$ (fréquence des hétérozygotes)
- la fréquence des femmes bien portantes est de $p^2 + 2pq$ (homozygotes saines et hétérozygotes).

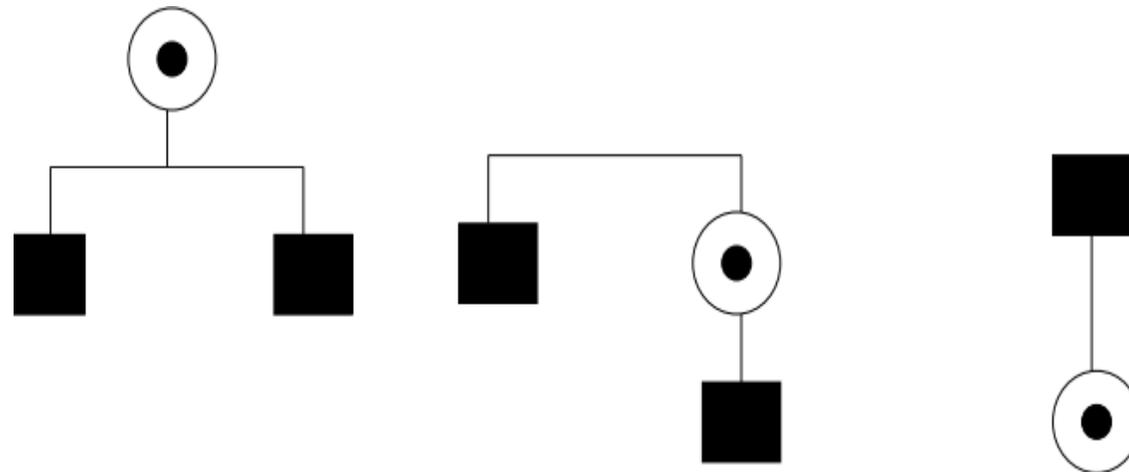
Détection des femmes conductrices (hétérozygotes)

- Dans une famille touchée par une maladie RLX, le dépistage des conductrices est essentiel en raison du risque de transmission et des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal.
- Cette détection peut se faire:
 - En recherchant des signes cliniques ou biologiques mineurs de l'affection en cause
 - Dosage sanguin des enzymes musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne
 - Dosage de l'activité du facteur VIII dans l'hémophilie A).
 - Ce type de détection n'est possible que pour certaines maladies et toutes les conductrices n'expriment pas d'anomalie.
 - Par la biologie moléculaire quand le gène ou sa localisation sont connus.

Remarque: Comme pour l'hérédité dominante, il y a aussi des mutations **de novo**. Une femme qui a un enfant avec une maladie liée à l'X n'est pas forcément porteuse de la mutation

Conductrices obligatoires :

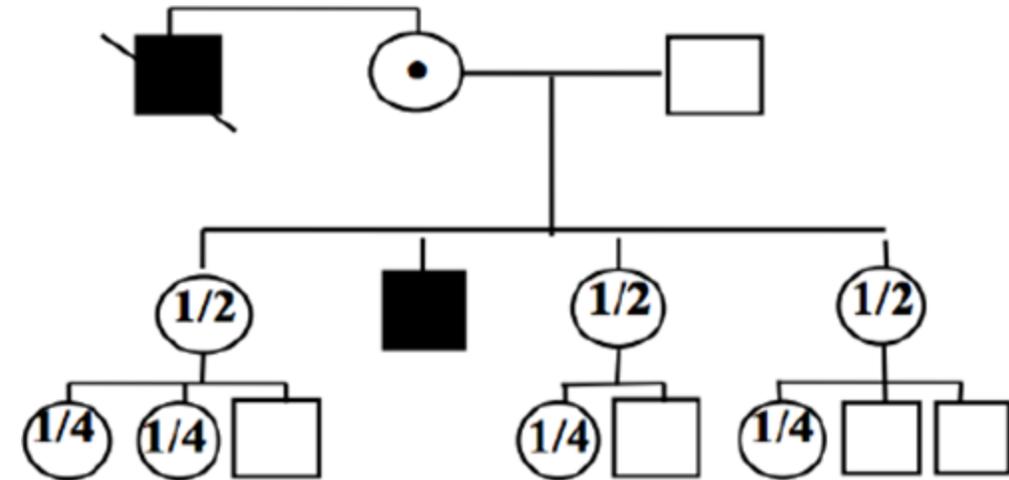
- Il y a des situations où ce n'est pas la peine de faire de la biologie moléculaire pour savoir que ces femmes sont conductrices obligatoires. Il suffit d'étudier l'arbre généalogique.
- Trois exemples de femmes conductrices obligatoires :
 - Une femme qui a deux garçons atteints.
 - Une femme qui a sur 2 générations un frère atteint et un enfant atteint.
 - La fille d'un homme atteint.



Exemples de femmes conductrices obligatoires

Conductrices potentielles

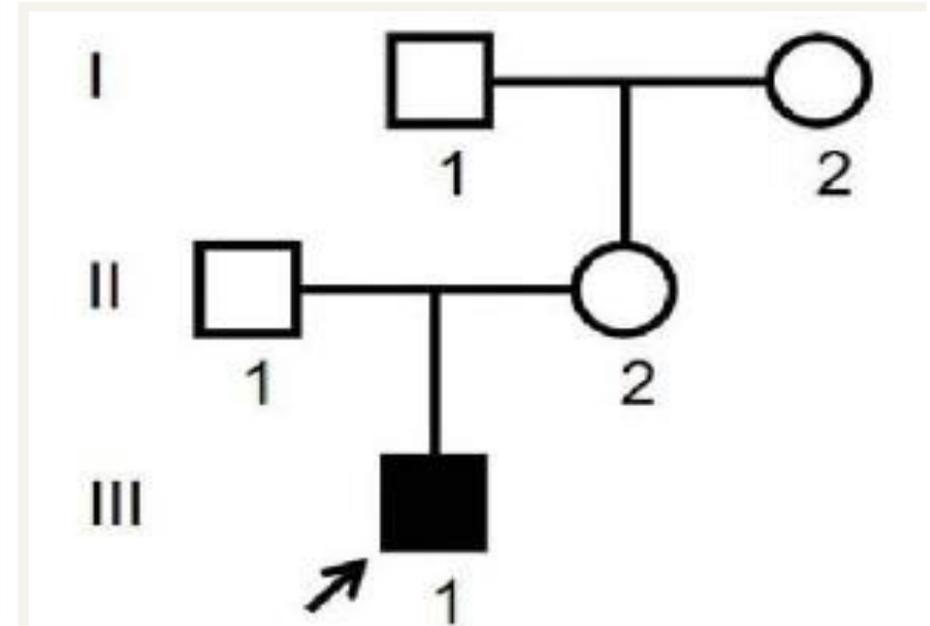
- Les femmes de la lignée maternelle qui sont **peut-être conductrices**, mais pas forcément :
 - La descendance des sœurs d'enfants atteints
 - La descendance des filles de conductrices
- Le **risque d'être conductrice est divisé par 2 à chaque nouvelle génération.**
- On parle de **risque à priori** basé sur les antécédents familiaux.
- Dans l'exemple, cette femme est une **conductrice obligatoire** car elle a un frère et un fils atteint.
- Elle a hérité de la mutation par sa mère qui était-elle même conductrice de la maladie et qu'il a donc transmis à son fils.
 - à la **génération d'après** : pour les **sœurs** le risque d'être conductrice est d'**1/2**
 - à la **génération suivante** : pour leurs filles le risque d'être conductrice est d'**1/4**



Femme conductrice potentielle

Mutations de novo

- Comme pour les maladies dominantes, la mutation DE NOVO sur le chromosome X se passe très tôt au niveau du développement embryonnaire, et le plus souvent dans un gamète parental (maternel dans ce cas) totalement sain et non porteur de la mutation.
 - Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice
 - Une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.



Mutation novo sur le chromosome X

Mosaïques germinales

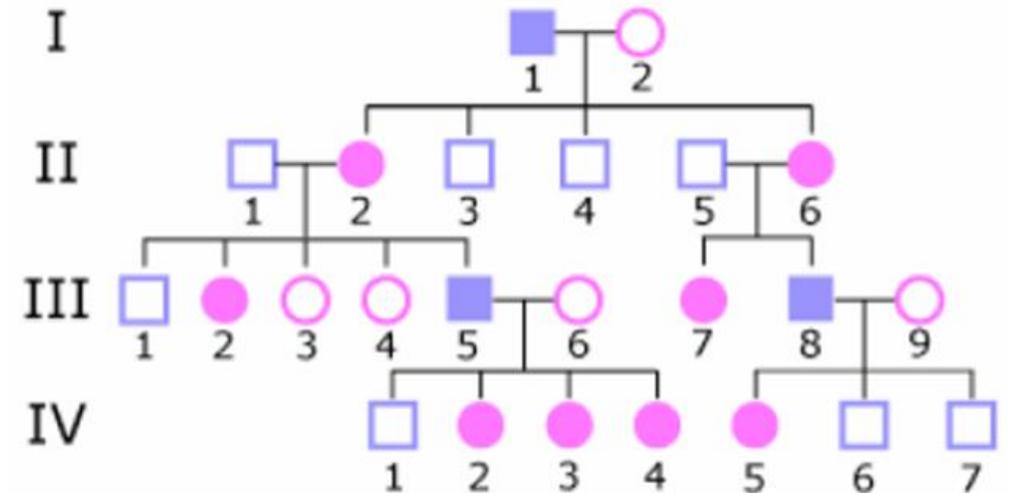
En conclusion : Dans les maladies récessives liée à l'X, le dépistage des femmes conductrices est très important pour le conseil génétique, on retrouve 2 situations majoritaires :

- **Un couple ayant déjà eu un garçon atteint :** Il faut donc déterminer si la mère est conductrice ou pas
 - Soit la mère n'est pas conductrice, il s'agit d'une mutation de novo, le risque d'avoir un second enfant malade est très faible quasiment négligeable.
 - Soit la mère n'est pas conductrice mais porteuse d'une mosaïque germinale ; on ne peut pas évaluer le risque réellement, il va donc de 0 à 50%.
 - Soit la mère est conductrice, son risque d'avoir un second enfant malade est donc d'1/2.
- **Un couple qui n'a pas eu d'enfant atteint mais où la maladie existe dans la famille:** on dépiste par un calcul du risque à priori par rapport à l'arbre généalogique puis on réalise une analyse moléculaire.

HÉRÉDITÉ DOMINANTE LIÉE À L'X

Caractéristiques des maladies dominantes liées à l'X (DLX) et risque de récurrence

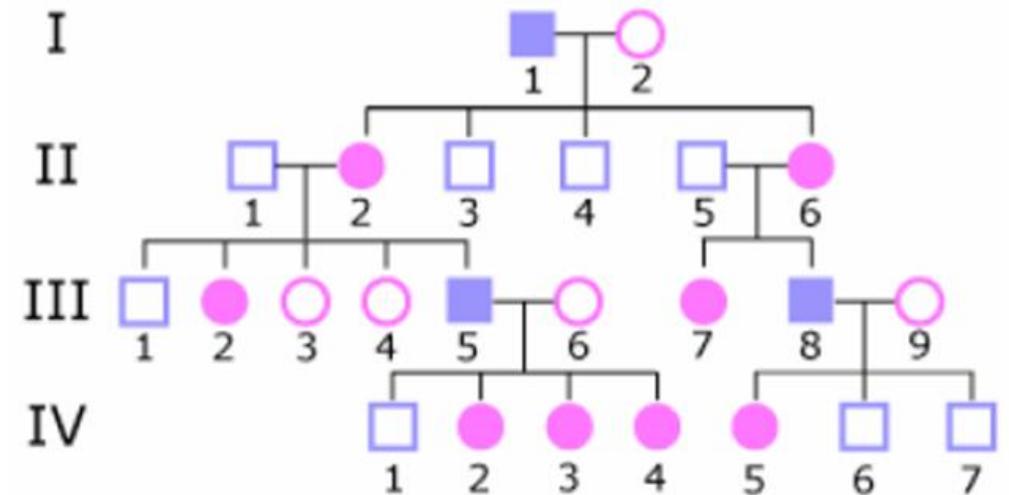
- Femmes atteintes deux fois plus fréquentes que les hommes atteints, sévérité en fonction du biais d'inactivation.
- Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie.
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
- Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.
- Dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté ; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils).
- Comme pour l'hérédité AD, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable.



Rachitisme vitamino-dépendant

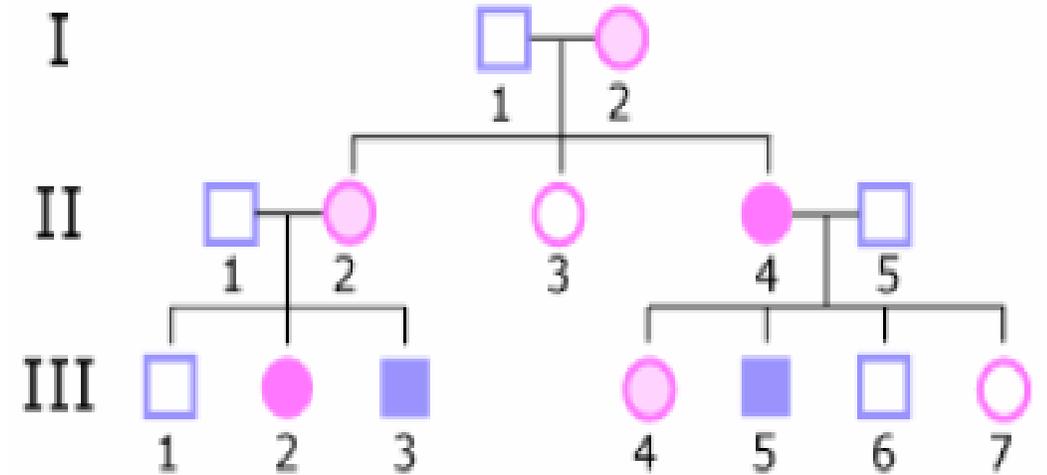
Rachitisme vitamino-dépendant

- **Rachitisme vitamino-dépendant** est une maladie qui se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses
- On constate que toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, mais qu'il n'y a pas de transmission père-fils.
- Par contre, tous les enfants d'une femme atteinte ne sont pas malades.
- Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes atteints.
- Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X.
- A chaque grossesse d'une mère atteinte, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%. Les enfants sains ne "transmettent" pas la maladie.



Déficit en ornithine carbamyl transférase

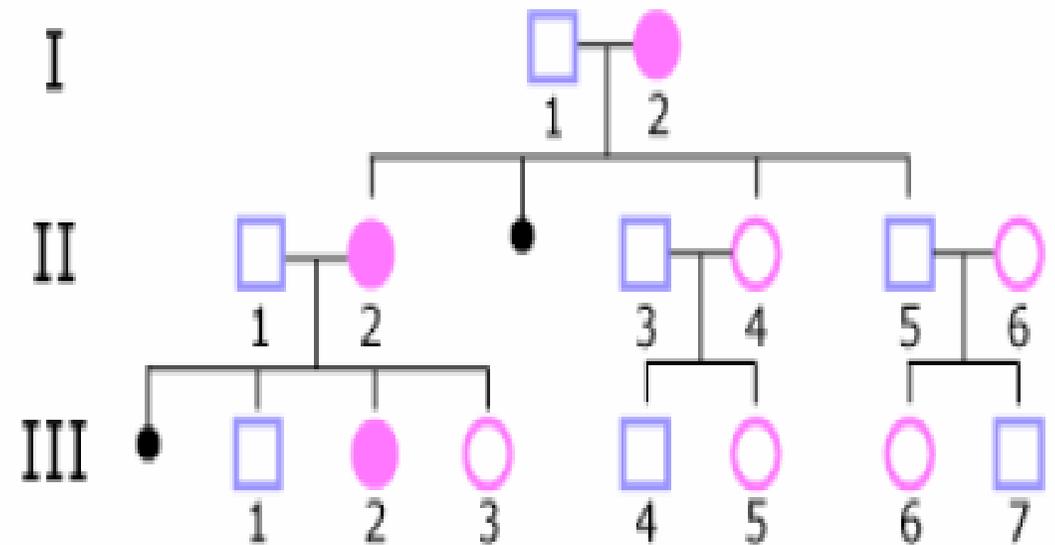
- Le déficit en ornithine carbamyl transférase est un déficit enzymatique.
- Sur cet arbre, les filles faiblement atteintes (I-2, II-2 et III-4) ont été représentées par un symbole de couleur plus claire que les filles souffrant de symptômes graves (II-4 et III-2).
- La transmission est verticale et il n'y a pas de transmission père-fils.
- Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'**X**, avec **mosaïcisme somatique dû à l'inactivation de l'**X****.



Déficit en ornithine carbamyl transférase

Particularité : Létalité pour les fœtus de sexe masculin

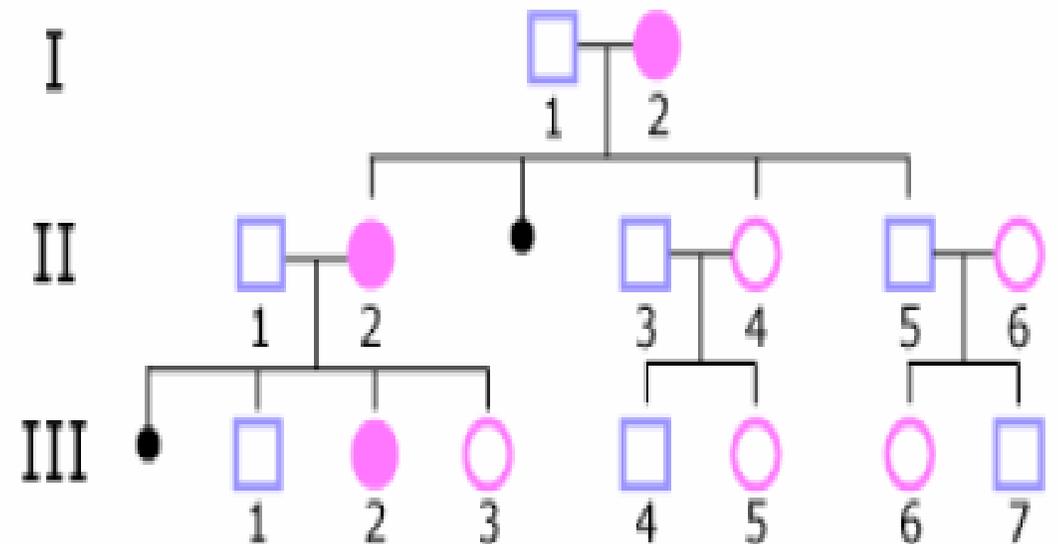
- Pour quelques maladies dominantes liées à l'X, l'absence d'un allèle normal est létal avant la naissance.
- Le développement du fœtus exige la protéine fonctionnelle que le gène muté ne peut fournir.
- Pour cette raison, il n'y a aucune naissance de garçon atteint, et la maladie affecte seulement les femmes, qui ont un risque de 50% de la transmettre à chacune de leurs filles mais ne peuvent la transmettre à aucun de leurs fils.
- Il y a théoriquement moitié moins de naissances de garçons et plus de fausses couches dans ces familles.



Syndrome Incontinentia Pigmenti

Syndrome Incontinentia Pigmenti

- On constate qu'il n'y a que des femmes qui sont malades.
- Il y a moins de garçons que de filles dans la descendance des femmes atteintes : le syndrome Incontinentia Pigmenti n'est donc pas viable pour les fœtus mâles.
- Ces observations sont conformes au **mode lié à l'X dominant avec létalité pour les fœtus de sexe masculin**



Syndrome Incontinentia Pigmenti

HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME Y: HÉRÉDITÉ HOLLANDRIQUE

- Il est admis actuellement que le chromosome **Y** est pauvre en gènes, à l'exception de ceux intervenant dans les processus de masculinisation ou de la spermatogenèse.
- Le chromosome Y renferme 98 gènes dont 76 sont connus. Il ne comporte pas de gènes vitaux.
- Un caractère dû à un gène sur le chromosome Y ne se manifesterait que chez le garçon et répondra à une transmission père-fils.
- Les caractères dont les gènes sont portés par le chromosome Y sont dits des caractères **Hollandriques**.
- Pour ce type de gènes, l'homme ne peut être ni homozygote ni hétérozygote, mais hémizyote, car les chromosomes X et Y n'ont pas les mêmes gènes (ils ne sont pas homologues).

Remarque :

L'homme est dit hémizyote aussi bien pour les caractères portés par X que pour ceux portés par Y.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Caractéristiques des différents modes de transmissions monogéniques

Hérédité autosomique dominante	Hérédité autosomique récessive	Hérédité gonosomique dominante	Hérédité gonosomique récessive
<ul style="list-style-type: none">→ Les deux sexes sont atteints→ Un individu atteint (hétérozygote) a 50 % de chances de transmettre la maladie→ Un individu atteint a forcément un parent atteint→ Un individu sain ne peut pas transmettre la maladie→ Transmission sans saut de génération→ Transmission indépendante du sexe	<ul style="list-style-type: none">→ La maladie peut sauter plusieurs générations→ Souvent un individu malade naît de deux parents sains (hétérozygotes)→ Pour des maladies rares, la maladie survient très souvent suite à des unions consanguines	<ul style="list-style-type: none">→ Les individus mâles sont plus touchés que les individus femelles→ Une femme malade transmet sa maladie à 50% de ses enfants→ Un homme malade transmet sa maladie à toutes ses filles et aucun de ses fils→ Le fils ne reçoit jamais la maladie de son père	<ul style="list-style-type: none">→ Seuls les mâles sont atteints (si parents sains)→ L'allèle malade est transmis par la mère→ 50 % des fils seront malades et 50 % des filles seront porteuses



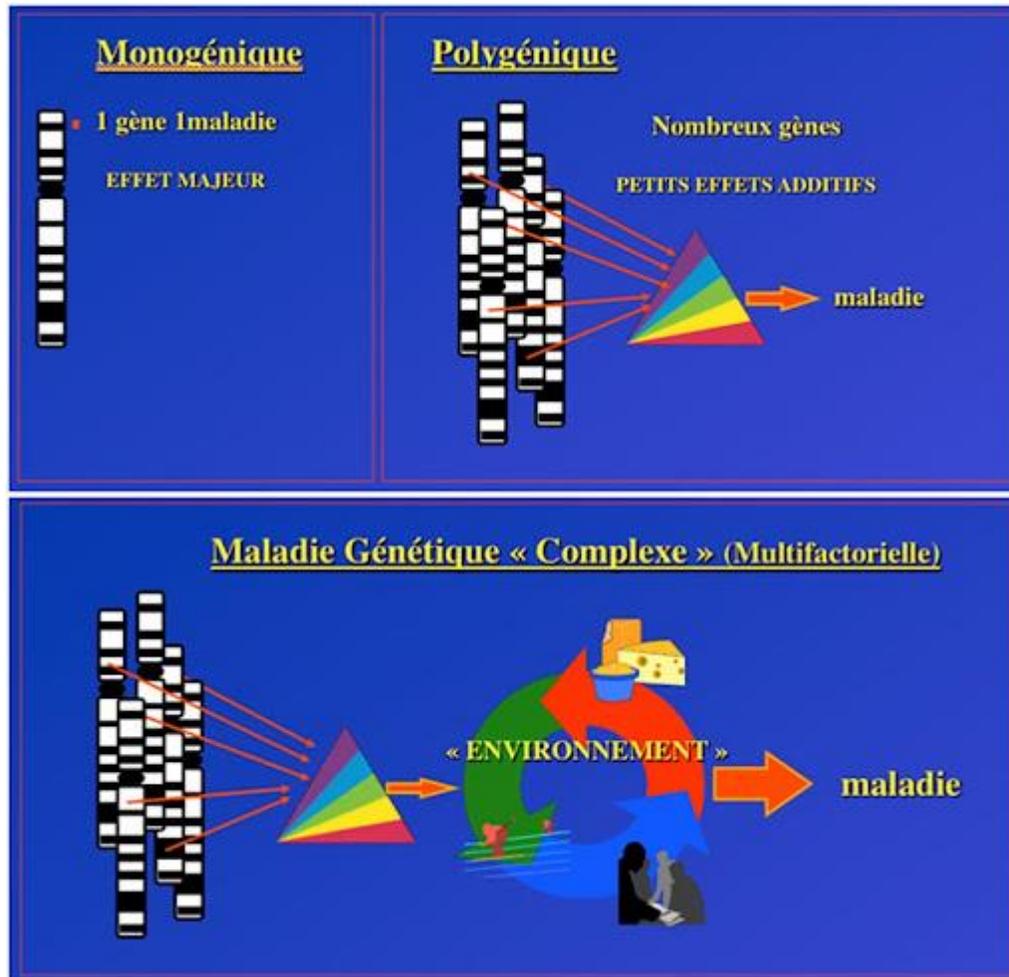
AUTRES TYPES D'HÉRÉDITÉS

HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE

MALADIES MITOCHONDRIALES

MALADIES GÉNÉTIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE



- Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement.
- Sa transmission ne présente donc pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes.
- De plus, contrairement aux maladies mendéliennes où il y a dysfonctionnement d'un gène, il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement des gènes impliqués dans une maladie multifactorielle (il n'y a pas de mutation délétère ou pathologique).
- Dans une maladie multifactorielle, c'est la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique (comme peut être pathologique l'association de plusieurs médicaments, sans danger pris isolément).

HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE

- Des maladies communes (le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, les allergies, les malformations congénitales et certains cancers) sont plus fréquemment observées dans certaines familles que dans d'autres. Mais la transmission de ces maladies n'est compatible avec aucune ségrégation mendélienne.
- On explique cette concentration familiale par un déterminisme multifactoriel de la maladie avec une contribution de facteurs génétiques et environnementaux.
- On suppose dans ces conditions l'existence d'une variable «non mesurable» qui est «la susceptibilité» de l'individu à la maladie. Cette variable dépendrait de plusieurs gènes (polygénie) et de facteurs apportés par le milieu.
- Les apparentés d'un patient partagent avec lui un certain nombre de gènes de susceptibilité, on y trouve parmi eux une proportion plus grande de personnes malades.

Différences entre les maladies monogéniques et les maladies multifactorielles

Maladie monogénique

- Un seul gène impliqué
- Allèle pathologique (effet pathologique intrinsèque)
- Effet majeur (isolé ou rupture d'une chaîne de causalité)
- Nécessaire et suffisant
- Maladie rare parce que allèle pathologique rare
- Effet modéré de l'environnement dans la pénétrance

Maladie Multifactorielle

- Plusieurs gènes impliqués
- Allèle de susceptibilité (effet pathologique dans un contexte)
- Effet mineur (rupture locale ou modification d'un réseau de causalité)
- Ni nécessaire, ni suffisant
- Maladie rare même si allèles de susceptibilité fréquents
- Effet important de l'environnement dans la pénétrance

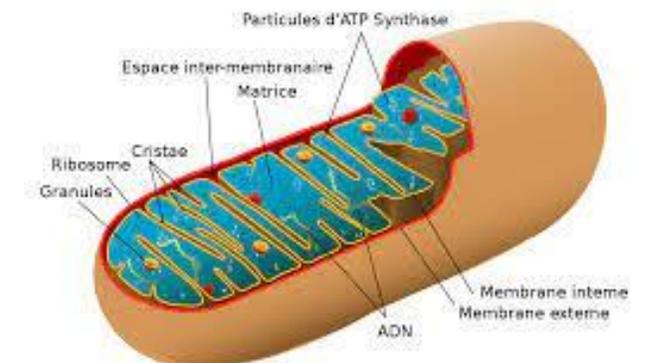
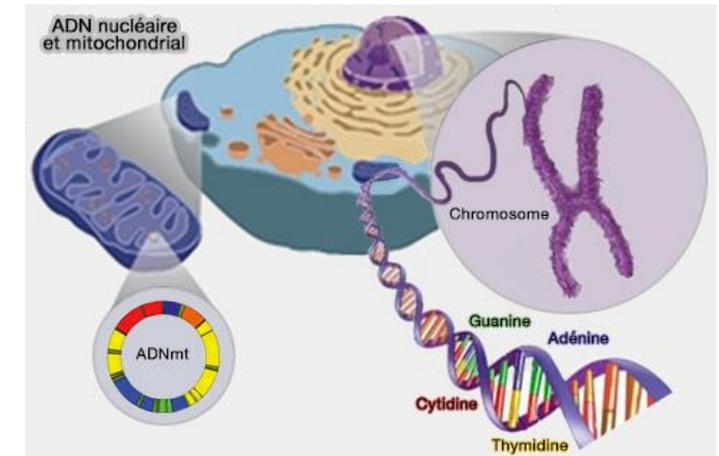
Maladies multifactorielles de l'adulte

Cancer du sein

- Facteurs génétiques :
 - ❖ Le risque est augmenté par 2 si la femme présente un parent du 1er degré affecté
 - ❖ Le risque augmente encore si plusieurs parents sont affectés ou si les parents ont développé un cancer avant 45 ans.
- Gènes majeurs de prédisposition : BRCA1 et BRCA2
- Facteurs environnementaux aggravant le risque:
 - ❖ 1ère grossesse après 30 ans
 - ❖ Alcool et Tabagisme
 - ❖ Oestrogénothérapie substitutive.

MALADIES MITOCHONDRIALES

- Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux.
- Les mitochondries sont des petits compartiments cellulaires où la consommation d'oxygène permet à la cellule de trouver sa source d'énergie.
- Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.
- Les gènes localisés dans la mitochondrie sont peu nombreux, mais les mutations de ces gènes sont fréquentes.
- Lors de la fécondation, seul le noyau du spermatozoïde rentre dans l'ovule.
- Le contenu du cytoplasme de la cellule œuf est donc le contenu cytoplasmique de l'ovule.
- C'est pourquoi toutes les mitochondries d'un individu lui viennent de sa mère : **la transmission est de type maternel.**
- Une maladie par mutation de l'ADN mitochondrial (mtDNA) se transmet toujours par la mère.

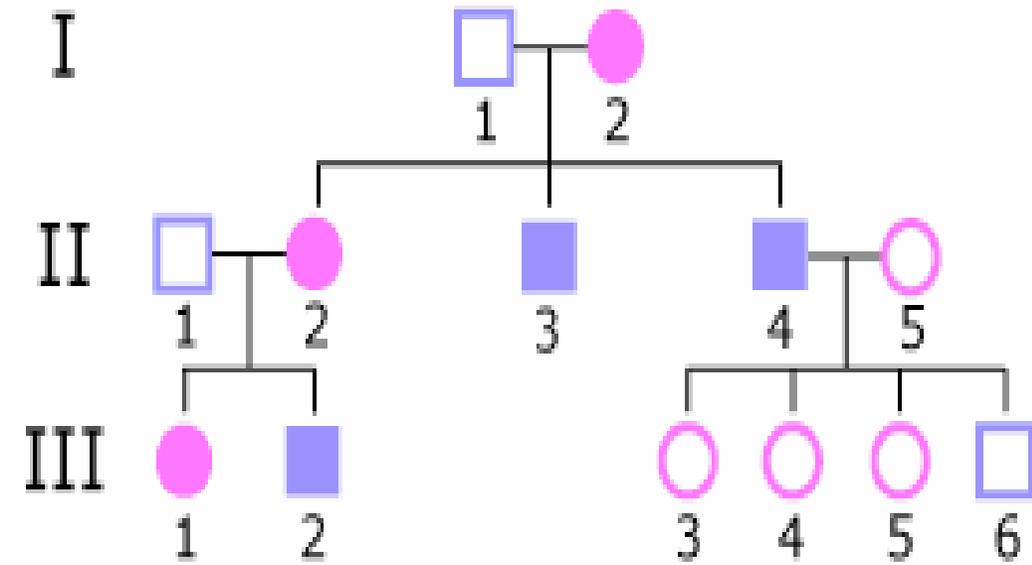


MALADIES MITOCHONDRIALES

- La transmission des maladies dues à un gène mitochondrial obéit donc à un schéma particulier :
 - ❑ Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.
 - ❑ Une personne malade a sa mère malade.
 - ❑ Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe.
 - ❑ Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.
 - ❑ La maladie peut présenter des formes modérées ou graves.
 - ❑ Les sujets atteints d'une forme grave n'ont que des enfants atteints d'une forme grave.
 - ❑ Les sujets atteints d'une forme modérée peuvent avoir des enfants non atteints, atteints d'une forme modérée ou atteints d'une forme grave.

Atrophie optique de Leber

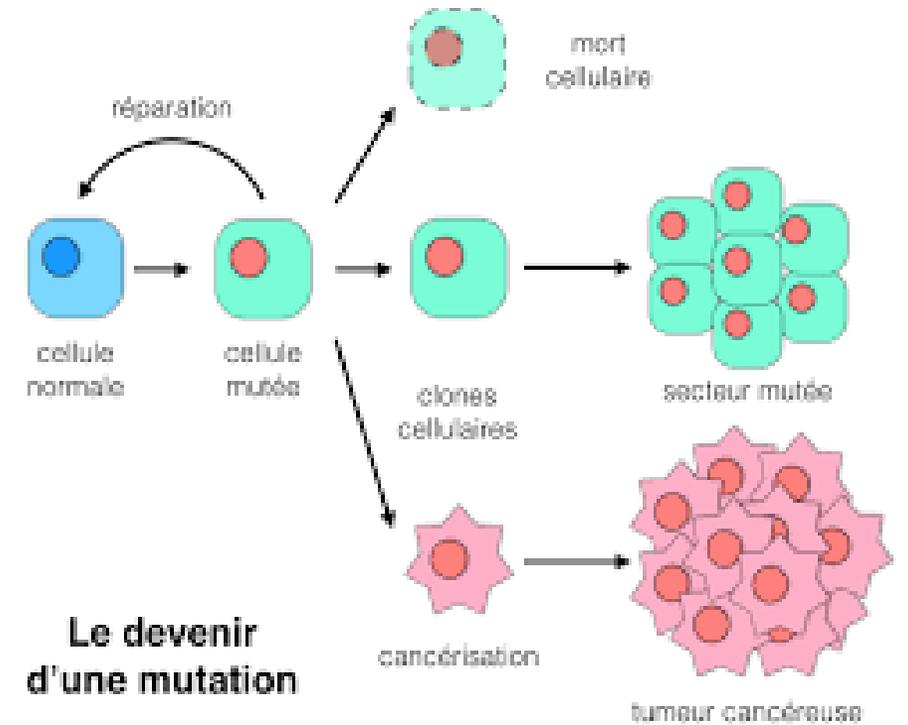
- Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber, une maladie qui touche le nerf optique.
- Tous les enfants d'une femme atteinte sont malades.
- En revanche, les hommes ne transmettent pas du tout la maladie à leur descendance.
- Ces observations sont conformes au mode de transmission d'une maladie mitochondriale.
- Tous les enfants d'une femme malade seront atteints.
- Tous les enfants d'un homme malade seront sains.
- La sévérité de la maladie dépend de la proportion de mitochondries d'un individu dans lesquelles le gène impliqué dans la maladie est muté



Atrophie optique de Leber

MALADIES GÉNÉTIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

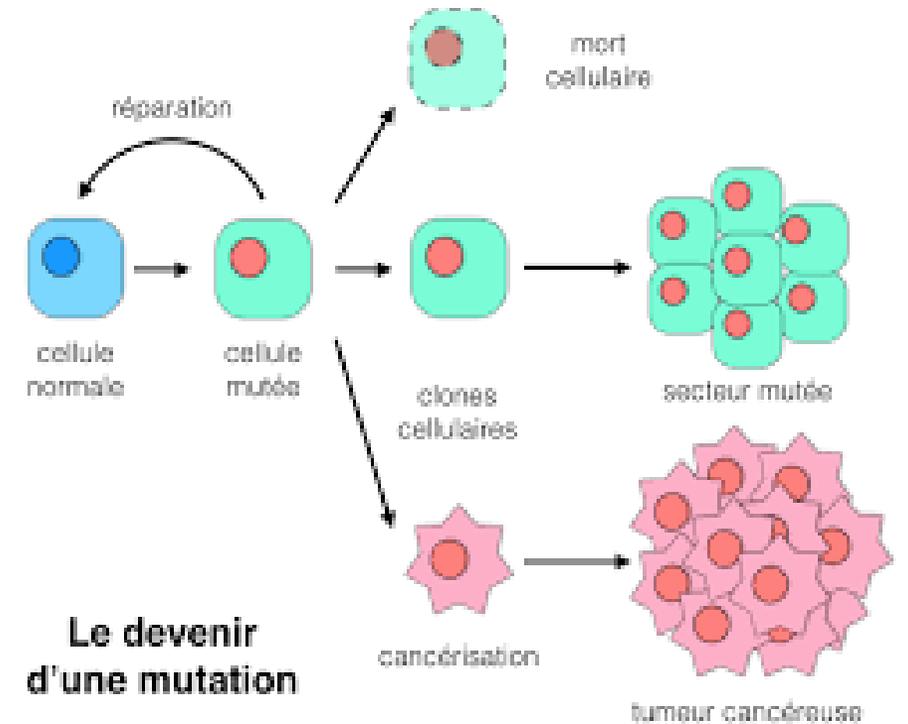
- Contrairement aux trois catégories de maladies génétiques exposées, où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules germinales, et peut être transmise aux générations suivantes, ces maladies génétiques ne surviennent que **dans les cellules somatiques spécifiques**.
- Le modèle en est le cancer, état dans lequel le développement de la malignité est la conséquence de mutations dans les gènes contrôlant la croissance cellulaire.
- Le cancer (ou tumeur maligne) est lié à la prolifération anarchique et incontrôlée des cellules résultant d'une perturbation de l'homéostasie tissulaire qui est un fragile équilibre entre la prolifération cellulaire ; la différenciation ou la spécialisation irréversible des cellules et l'élimination par sénescence ou par apoptose.
- La transformation néoplasique résulte d'une perturbation de ce fragile équilibre.



Processus de la Carcinogénèse.

MALADIES GÉNÉTIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

- La transformation d'une cellule normale en une cellule maligne résulte d'une accumulation d'altérations au niveau des gènes de la cellule (mutations)
- C'est un processus en plusieurs étapes : ces altérations génétiques sont acquises progressivement au cours du temps. Le plus souvent sous l'action **de facteurs génotoxiques** (radiations, agents chimiques, virus...).
- La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse.
- Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer



Processus de la Carcinogénèse.

Merci



Pr Mezzoug Nadya

S5, 2021