

Lois de Mendel et génétique formelle

I- Génétique Formelle ou génétique Mendélienne :

La génétique formelle est la partie de la génétique consacrée à l'étude de la transmission des gènes et leurs variations au sein des familles et à l'analyse d'autres types plus complexes d'hérédité. Elle comprend également l'identification et la localisation des gènes, etc.

En 1865, un moine autrichien, botaniste Johan Gregor MENDEL, cultive des petits pois et réalise des expériences sur l'hybridation des plantes. Il conclue que les caractères se transmettent entre les générations, et fonctionnent de manière indépendante. Il énonce les premières lois de l'hérédité.

II- Notions fondamentales :

Le gène est l'unité d'information génétique. Le site physique où se situe un gène sur le chromosome est dénommé locus.

Les allèles sont les différentes formes que peut prendre un même gène, à un locus donné. L'allèle est dit sauvage quand il détermine un caractère normal, muté quand son fonctionnement est modifié.

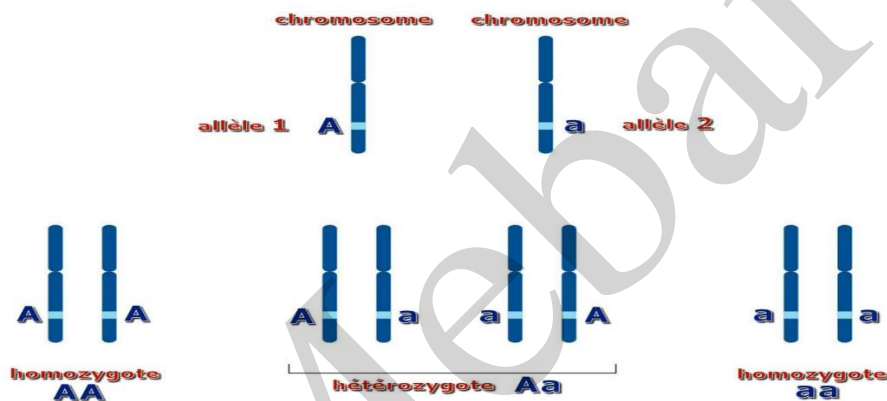


Figure 1 : Allèle, gène.

Les allèles diffèrent entre eux par mutation mais le terme de mutation n'est pas synonyme de pathologie. Une mutation peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse); quand la mutation du gène entraîne une maladie, on parle d'allèle morbide.

Un individu qui possède deux allèles identiques à un même locus est dit homozygote. Un individu qui possède deux allèles différents à un locus est dit hétérozygote. Le phénotype désigne les caractères observés ; en génétique humaine, il peut s'agir aussi bien d'un caractère non pathologique (groupes sanguins) que d'une maladie.

La dominance et la récessivité des allèles :

Les notions de dominance et de récessivité sont fondamentales pour comprendre l'hérédité mono génique ; elles définissent les relations entre les deux allèles situés au même locus sur les chromosomes homologues.

- L'allèle A est dit dominant sur l'allèle B si les phénotypes associés au génotype homozygote AA et hétérozygote AB sont identiques; l'allèle B est dit alors récessif.
- Si le phénotype d'un sujet AB est intermédiaire entre ceux résultant de AA et de BB, les allèles A et B sont dits semi-dominants.
- Si le sujet AB exprime à la fois ce qui est observé pour le génotype AA et pour celui BB, les 2 allèles sont dits Co-dominants (c'est le cas des groupes sanguins A et B).

Mutations de novo (mutations nouvelles)

Sont des mutations génétiques qui apparaissent pour la première fois dans un individu, sans être héritées des parents. Ces mutations surviennent de manière aléatoire, généralement dans les cellules germinales (spermatozoïdes ou ovules) des parents « Mosaïcisme germlinal ». Ou dans les premières étapes du développement embryonnaire « Mosaïcisme embryonnaire ».

Gène létal :

Un gène létal est un type de gène dont l'expression entraîne la mort de l'organisme porteur, généralement avant la reproduction, diminuant ainsi la transmission à la génération suivante. Ces gènes peuvent se manifester sous forme récessive, nécessitant que l'individu reçoive deux copies du gène pour en subir les effets mortels.

Une maladie congénitale :

Est présente à la naissance ; elle peut être génétique ou non (la rubéole contractée au cours de la grossesse peut engendrer des anomalies congénitales). A l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie ; on estime, par exemple, que 10% des maladies mono géniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte.

Consanguinité :

Deux personnes sont apparentées lorsqu'ils ont au moins un ancêtre commun vérifiable. Les individus nés d'une union entre apparentés sont dits consanguins. On peut définir le coefficient de consanguinité comme la probabilité que, chez un individu, en un locus autosomique donné, les deux allèles soient identiques par descendance mendélienne c'est-à-dire proviennent de la réplication d'un allèle que possédait un ancêtre commun à son père et à sa mère.

L'individu consanguin homozygote à un locus du fait de sa consanguinité peut être dit « autozygote » ; le coefficient de consanguinité est donc la probabilité qu'à un locus donné le sujet soit autozygote = homozygotie par ascendance commune.

En génétique humaine, on distingue plusieurs types de mariages consanguins selon le degré de parenté entre les conjoints. Ces types sont classés en fonction de la distance généalogique (degré de consanguinité) et ont un impact direct sur le risque génétique chez la descendance, notamment pour les maladies autosomiques récessives.

Principaux types de mariages consanguins

Type de mariage consanguin	Degré de parenté	Coefficient de consanguinité (F)	Exemple
Frère – Sœur (tabou, interdit)	1er degré	0,25	Illégal et Extrêmement rare
Parent – Enfant (interdit)	1er degré	0,25	Illégal et hautement pathologique
Oncle / tante – Nièce / neveu	2e degré	0,125	Certaines sociétés traditionnelles
Cousins germains	4e degré	0,0625	Très courant dans certaines régions (Maghreb, Moyen-Orient, Asie du Sud)
Cousins issus de germains	5e degré	0,03125	Risque faible, mais présent
Cousins issus de cousins germains	6e degré	0,0156	Risque très modéré

Formes spécifiques reconnues en génétique médicale

Mariage endogame :

Union au sein d'une même communauté, ethnie, clan ou religion. Favorise une homozygotie génétique même en l'absence de consanguinité proche.

Mariage consanguin proche (close consanguinity) :

Unions entre parents de 1er ou 2e degré (frère-sœur, oncle-nièce) → haut risque génétique.

Mariage consanguin éloigné :

Union entre cousins au 3e degré ou plus (ex. cousins issus de germains) → risque modéré.

Mariage consanguin répété :

Les deux parents sont cousins ET issus de familles ayant déjà plusieurs unions consanguines. Effet cumulatif : augmentation de l'autozygotie.

Pléiotropie :

La pléiotropie génétique désigne la capacité d'un seul gène à influencer plusieurs traits phénotypiques distincts, touchant ainsi de nombreux organes.

Exemple : Syndrome de Marfan (Gène FBN1, chromosome 15q21.1) :

Squelette : Grande taille, arachnodactylie, hyperlaxité articulaire

Cardiovasculaire : Anévrisme de l'aorte, prolapsus de la valve mitrale

Oculaire : Luxation du cristallin (ectopie lentis)

Peau et tissus conjonctifs : Stries cutanées, hernies fréquentes

Expressivité variable et pénétrance incomplète :

Expressivité variable : les symptômes peuvent être plus ou moins sévères d'un individu à l'autre.

Pénétrance incomplète : certaines personnes ayant l'allèle muté peuvent être asymptomatiques ou présenter une forme atténuée de la maladie.

L'hétérogénéité génétique :

Fait référence à la diversité ou à la variabilité des causes sous-jacentes d'une même maladie, qui peut résulter de mutations différentes dans un ou plusieurs gènes. Cela signifie qu'une même condition clinique peut être causée par des mutations génétiques différentes, qui peuvent avoir des effets variés sur l'expression de la maladie.

Il existe deux types principaux d'hétérogénéité :

Hétérogénéité allélique :

Cela se produit lorsque différentes mutations sur le même gène peuvent entraîner une maladie ou un trouble. C'est ainsi que l'on connaît actuellement plus de 1000 mutations différentes du gène CFTR responsable de la mucoviscidose, qui peuvent provoquer des formes cliniques de sévérité variable. Un individu malade portant deux mutations différentes au même locus est appelé hétérozygote composite.

Hétérogénéité locus :

Ce type d'hétérogénéité survient lorsque la même maladie est causée par des mutations dans des gènes différents, situés sur des loci différents du génome. Par exemple, certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge peuvent être causées par des mutations dans différents gènes, tels que CFH (facteur H du complément) ou ARMS2.

Une maladie monogénique :

Est une maladie causée par une mutation dans un seul gène. Ces maladies peuvent être transmises selon les modes de transmission mendéliens, comme la transmission autosomique dominante, autosomique récessive, ou liée à l'X.

III- L'arbre généalogique :

La généalogie ou pedigree est l'histoire génétique d'une famille. Le membre de la famille qui attire le premier l'attention sur la maladie héréditaire **est appelée propositus**, probant, indicateur ou encore cas index.

La fratrie désigne l'ensemble des frères et sœurs ; la génération des parents P1, la génération suivante F1. Ces termes sont cependant réservés à la génétique expérimentale intéressant les plantes et les animaux.

En génétique humaine, les observations portant sur une famille peuvent être retracées sur un seul schéma portant différents symboles, appelé arbre généalogique. Chaque génération occupe une ligne horizontale. Les générations successives sont indiquées par les chiffres romains de I à IV ou V, en allant de haut en bas. (Fig.2)

La génération I est celle des ancêtres les plus anciens. A l'intérieur d'une génération, les individus sont numérotés en continu par des chiffres arabes en commençant par la gauche. Chaque individu est ainsi désigné par la combinaison du numéro de génération et de son propre numéro, à l'intérieur de sa génération. Le cas index est désigné par une flèche.

La construction de l'arbre généalogique utilise les symboles internationaux représentés sur la figure.3.

L'établissement de l'arbre généalogique utilise les informations obtenues sur le propositus et sa famille.

Informations nécessaires pour établir l'arbre généalogique d'une famille :

Identité du propositus, âge, sexe, état de santé ;

Les parents directs : fratrie, père, mère ;

Fratrie des grand-père et grand-mère paternels ;

Fratrie des grand-père et grand-mère maternels ;

Renseignements sur la descendance éventuelle de l'intéressé ;

Déroulement de la grossesse concernant le propositus,

Avortements et mort-nés ayant eu lieu chez la mère.

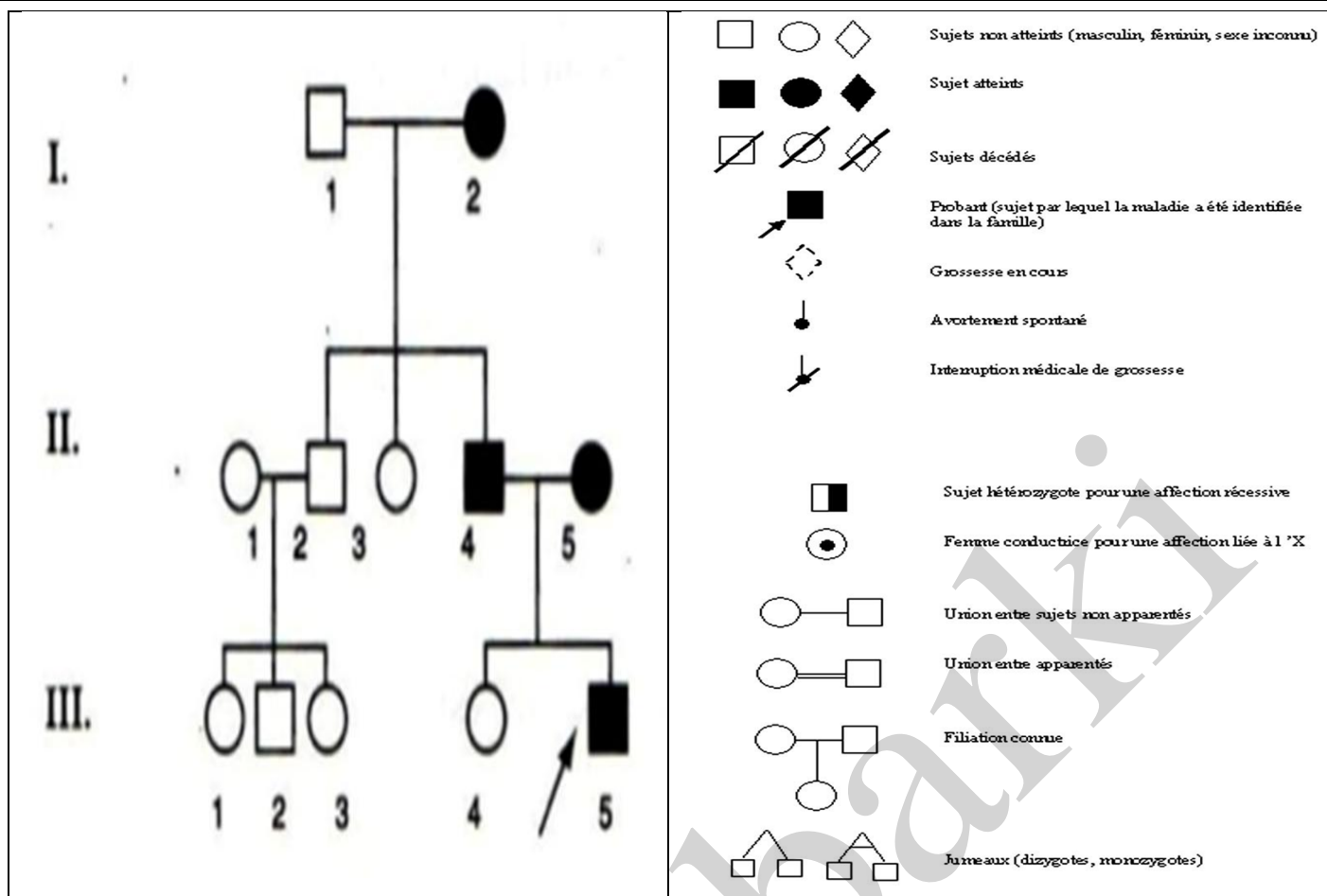


Figure.2 : Exemple d'arbre généalogique d'hérédité de type autosomique dominant . L'individu II .4 est directement relié à I.1 et I.2 et III .5 (propositus). La tare s'observe dans toutes les générations.

Figure .3 : Principaux symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique

IV- Lois de Mendel :

Première loi de Mendel : Loi de la dominance

Certains allèles sont dominants et masquent l'effet des allèles récessifs lorsqu'ils sont en présence hétérozygote. Un allèle dominant s'exprime même en présence d'un allèle récessif. Un allèle récessif ne s'exprime que si l'individu en possède deux copies (homozygote récessif).

Exemple : Chez le pois, l'allèle pour la couleur jaune de la graine (Y) est dominant sur l'allèle vert (y). Un individu Yy aura des graines jaunes.

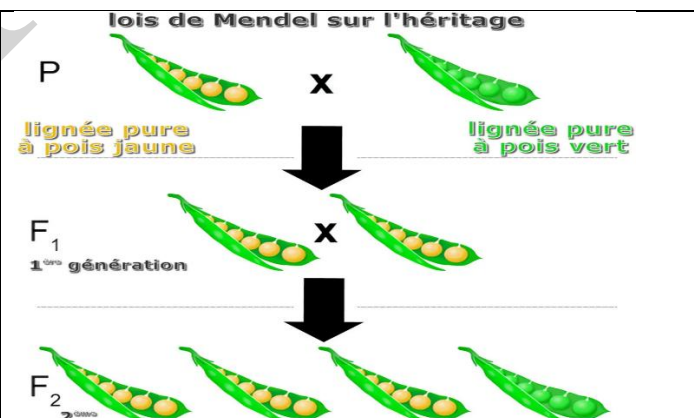


Figure.4 : Loi de la dominance

Deuxième loi de Mendel : Loi de la ségrégation des allèles

Lors de la formation des gamètes, chaque individu ne transmet qu'un seul des deux allèles de chaque gène, selon un mode aléatoire. Un individu diploïde possède deux copies de chaque gène (une provenant de chaque parent). Lors de la méiose, ces deux allèles sont séparés et chaque gamète reçoit un seul allèle. Cette ségrégation explique pourquoi les caractères hérités des parents peuvent réapparaître dans la génération suivante.

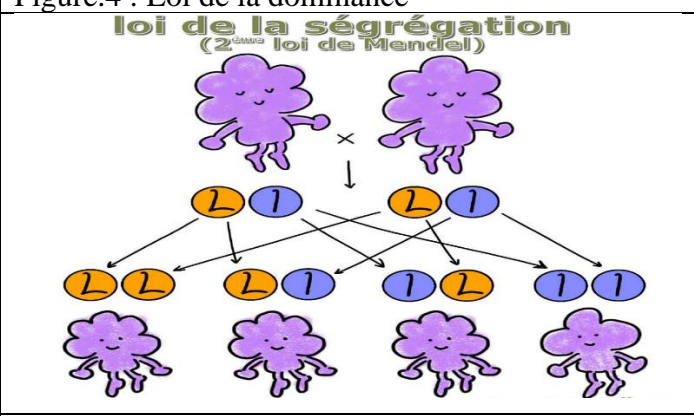


Figure.5 : Loi de la ségrégation des allèles

Troisième loi de Mendel : Loi de l'uniformité des hybrides de première génération (F1)

Lorsqu'on croise deux individus de lignée pure (homozygotes) différant par un caractère, tous les descendants de la première génération (F1) sont identiques entre eux et présentent le caractère dominant. (Figure.4)

Limites des lois de Mendel

Épistasie : Un gène peut modifier l'expression d'un autre.

Hérédité polygénique : Certains caractères sont contrôlés par plusieurs gènes (ex : la taille, la couleur de la peau).

Effet de l'environnement : L'expression des gènes peut être influencée par des facteurs environnementaux.

V- Les variétés d'hérédité mendélienne :

1.L'hérédité monofactorielle peut être étudiée selon les modes :

- Autosomique dominant ;
- Autosomique récessif ;
- Lié au chromosome X, dominant ;
- Lié au chromosome X, récessif.
- Hérédité liée au chromosome Y

2. Dihybridisme :

Est l'étude de la transmission de deux caractères déterminés par deux couples d'allèles portés par deux paires différentes de chromosomes homologues. La ségrégation de chaque couple d'allèles se fait indépendamment de celle du second couple d'allèle.

On considère deux caractères déterminés par deux couples d'allèles indépendants.

Référence bibliographique :

1. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) .
2. Abdelali. Génétique Humaine.
3. Strachan T., Read A. Human Molecular Genetics. 5th ed. Garland Science; 2018.Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF.
4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 9th ed. Elsevier; 2019.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) – www.omim.org
6. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Medical Genetics. 6th ed. Elsevier; 2019.
7. Atlas de poche de génétique. Eberhard Passarge. Médecine-Sciences Flammarion;2003.