

MODES DE TRANSMISSION DES MALADIES MONOGENIQUES

Objectifs :

Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

1. Définir une maladie monogénique
2. Construire un arbre généalogique
3. Décrire les modes de transmission classique
4. Calculer le risque de transmission d'une maladie monogénique
5. Définir la consanguinité, la pénétrance, l'expressivité, la pléiotropie, l'hétérogénéité, l'anticipation, les maladies limitées par le sexe et influencées par le sexe

I-INTRODUCTION

Les termes d'hérédité monogénique, d'hérédité monofactorielle ou d'hérédité mendélienne sont employés indifféremment pour caractériser la transmission des maladies génétiques en relation avec des mutations dans un seul gène (Environ 4500 maladies)

-Son mode de transmission suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "maladie mendélienne »

- il existe quatre types d'hérédités mendéliennes :

- Autosomique dominante
- Autosomique récessive
- Lié à l'X
- Lié à l'Y

II-La maladie autosomique dominante :

Autosomique :

Lorsque la mutation se situe sur les autosomes

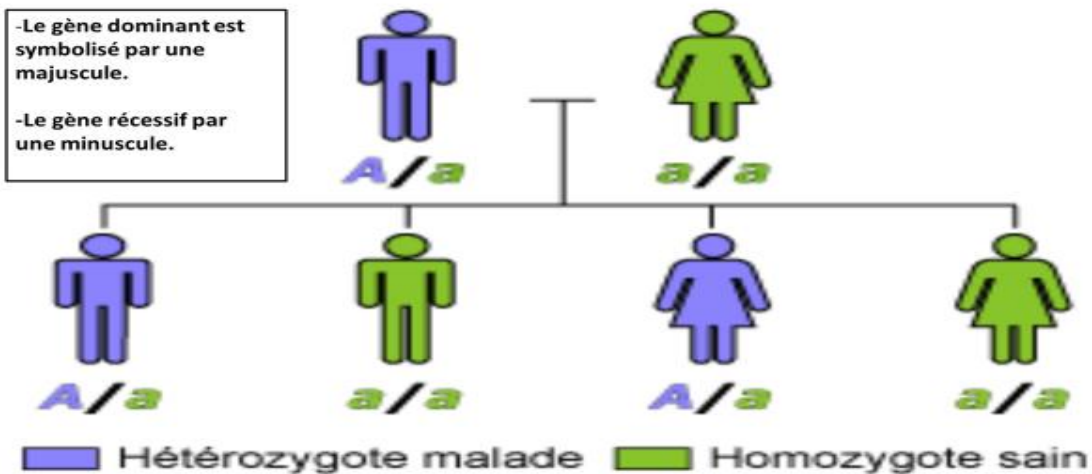
Dominante

Lorsque l'altération de l'un des deux allèles est suffisante pour l'apparition des signes cliniques de la maladie.

- Sont les plus fréquentes (>50% des maladies mendéliennes).
- Leur incidence est élevée dans certaines régions géographiques.
- la maladie s'exprime chez les hétérozygotes (Un individu ayant deux allèles différents à un locus)

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

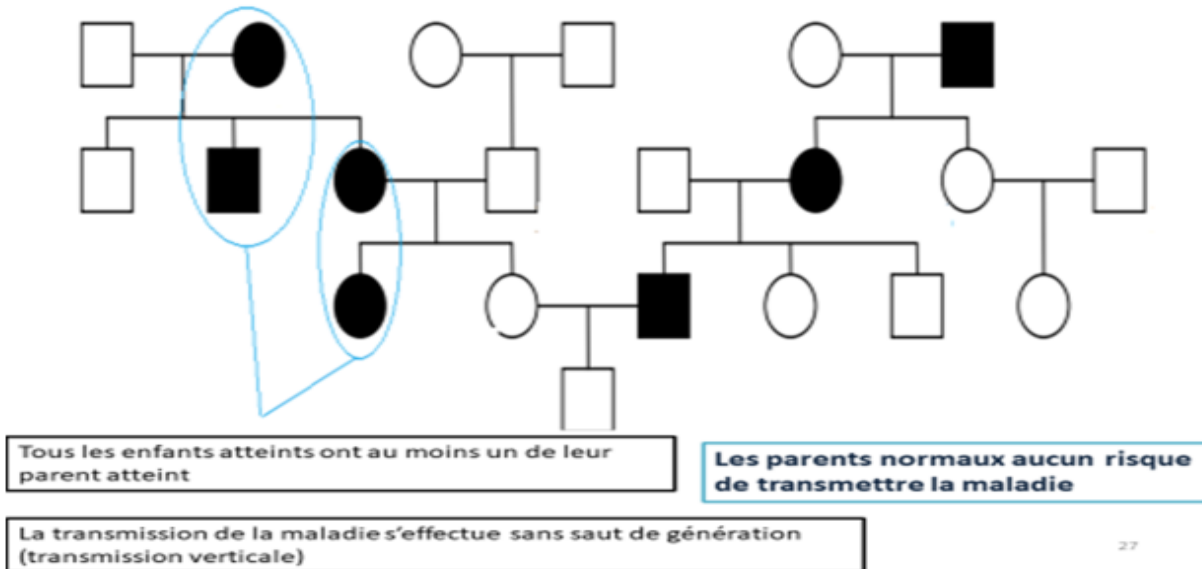
-les situations où l'on observe des homozygotes pour des allèles mutés responsables de pathologies dominantes sont très rares; cette situation peut conduire à un phénotype identique ou plus sévère



CARACTÉRISTIQUES GÉNÉALOGIQUES DES MALADIES AD

- Une personne atteinte a un parent atteint.
- Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.
- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes.
- Les transmissions père-fils sont pathognomoniques de l'hérédité AD.
- Tout sujet porteur d'un allèle morbide AD a un risque de 50% (1/2) de le transmettre à ses enfants quelque soit leur sexe.
- Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



27

Exemples des maladies autosomiques dominantes :

Hypercholestérolémie familiale : maladie due à une anomalie du gène du récepteur pour le LDL cholestérol (19p13)

Achondroplasie : nanisme dû à une mutation dans le gène FGFR3 (4p16.3).

Maladie de Marfan: affection touchant notamment le squelette, l'œil, les gros vaisseaux et due à des mutations dans le gène de la fibrilline 1 (15q21).

Chorée de Huntington: maladie neurologique dégénérative de l'adulte (4p16).

Ostéogénèse imparfaite: maladie avec fragilité osseuse due à une anomalie du collagène de type I.

Neurofibromatose de type I (NF1): maladie pouvant associer de façon très variable des signes cutanés, des tumeurs nerveuses, des signes osseux, des difficultés d'apprentissage (17q11).

Les particularités de l'hérédité autosomique dominante :

La pénétrance incomplète :

-Dans certaines maladies, les individus porteurs de la mutation peuvent ne présenter aucun signe de l'affection ; on parle alors de pénétrance incomplète du gène morbide. Dans ce cas, un sujet apparemment sain peut être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance.

- La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant :
nombre d'hétérozygotes malades / nombre total d'hétérozygotes.
- La pénétrance d'un gène peut aussi varier en fonction d'autres paramètres:
l'âge ou le sexe
- Ex:- la pénétrance de la chorée de Huntington est de 0% à la naissance.
-50% à l'âge de 40 ans.
-100% à l'âge de 70 ans

Expressivité variable

- Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.
- C'est le cas, par exemple, de la neurofibromatose de type I dont les signes peuvent varier chez les membres d'une même famille.

Les néomutations ou les mutations de novo

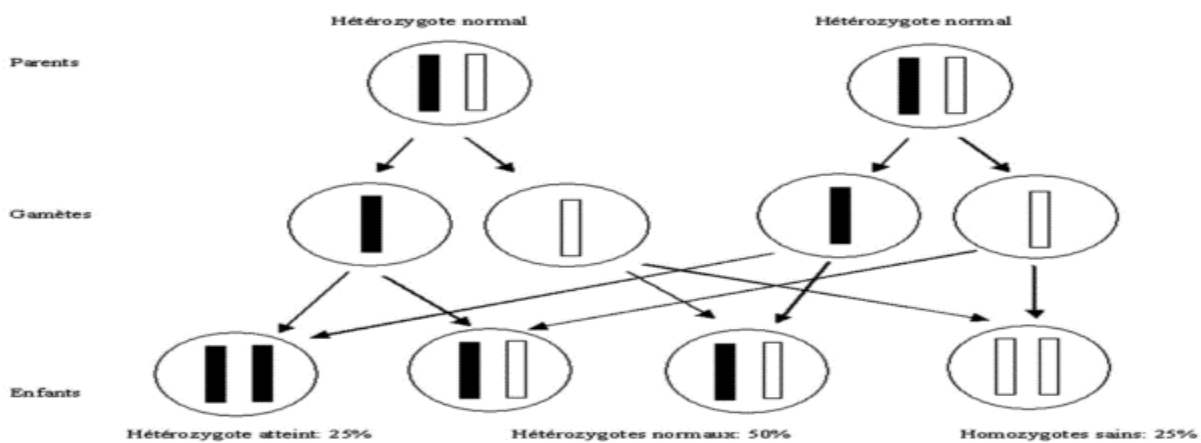
- Le sujet malade a des parents sains
- La mutation s'est produite dans les gamètes parentaux.
- Les mutations sont retrouvées dans l'hérédité autosomique dominante et augmentent avec l'âge paternel

Les mosaïques germinales

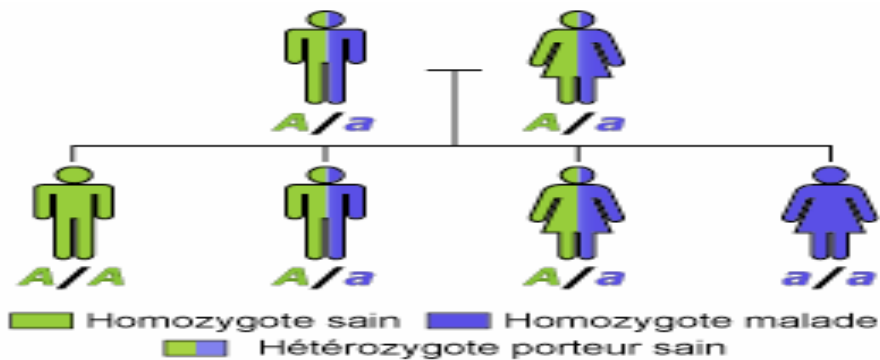
- Défini par la présence d'une double population de gamètes, certains étant porteurs de l'allèle muté, d'autres de l'allèle sauvage.
- Le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance.
- Si cette mutation est absente de ses cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas du tout chez lui.
- Ce concept est d'une grande importance pour le conseil génétique puisqu'il signifie que des personnes, non porteuses en apparence de la mutation, peuvent avoir plusieurs enfants atteints.

III-La maladie autosomique récessive :

- L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage
- Elle nécessite la mutation des 02 allèles pour que la maladie se manifeste.
- Les sujets atteints sont homozygotes et les hétérozygotes sont sains.



Représentation schématique de la transmission d'une maladie autosomique récessive (l'allèle morbide est en noir)



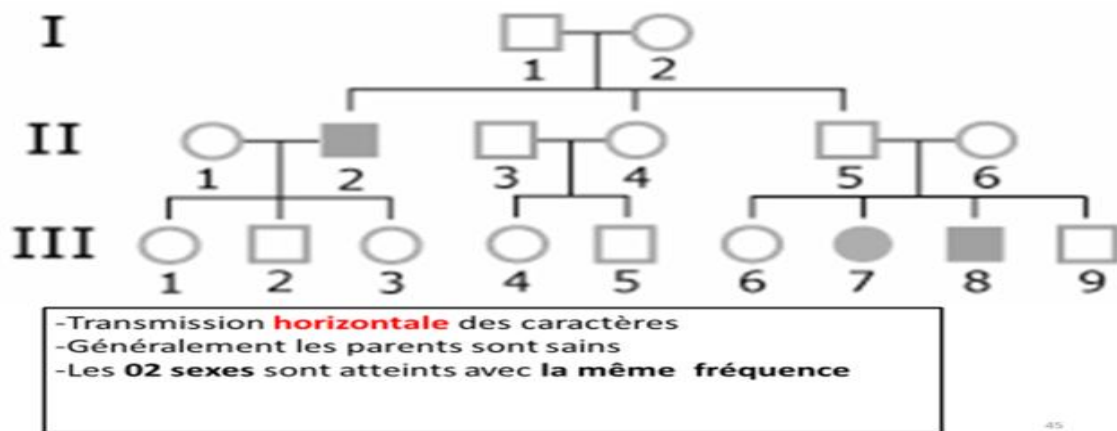
Risque de récurrence :

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

Caractéristiques généalogiques des maladies autosomiques récessives :

- 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

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



Exemples des maladies autosomiques récessives :

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe. Elle est due à des mutations dans le gène CFTR (7q31).

La drépanocytose et **les thalassémies** sont des pathologies génétiques autosomiques récessives de l'hémoglobine.

-La plupart des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies enzymatiques sont autosomiques récessives. (ex: **la phénylcétonurie** (12q24))

Les particularités des maladies autosomiques récessives :

La consanguinité

-La proportion d'unions consanguines est plus élevée dans l'ascendance des sujets atteints de maladies autosomiques récessives

-On parle d'union consanguine quand les deux membres d'un couple ont au moins un ancêtre commun.

-Dans cette situation, l'homme et la femme ont un risque plus grand d'avoir reçu de leur ancêtre commun un allèle identique à un locus donné et d'avoir des enfants homozygotes pour cet allèle.

-Le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union soient homozygotes à un locus donné.

Par exemple pour un couple de cousins germains, ce coefficient est de 1/16.

L'hétérogénéité génétique

L'hétérogénéité génétique intéresse tous les modes de transmission mais est particulièrement illustrée par les maladies autosomiques récessives.

-L'hétérogénéité des mutations conduit à des manifestations variables.

La même mutation peut induire des phénotypes différents.

Plusieurs maladies sont dues à un gène muté dont la structure est variable et qui est donc susceptible d'engendrer des effets différents se manifestant alors dans le phénotype.

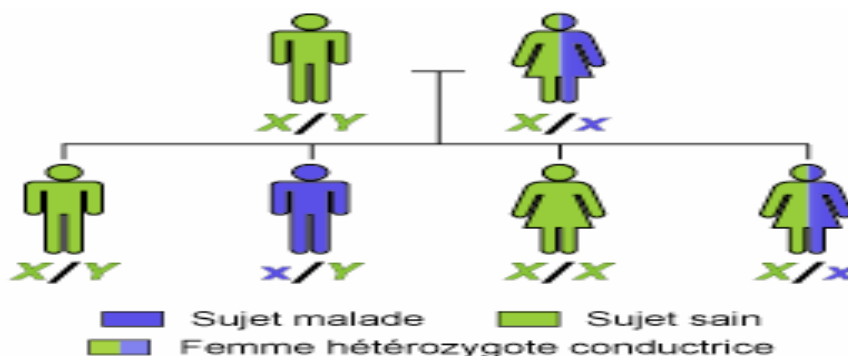
Ex : Dans la mucoviscidose (fibrose kystique) on décrit plusieurs centaines de mutations au site du gène CFTR. De plus dans cette maladie on retrouve des formes dites à prédominance pulmonaire ou d'insuffisance pancréatique et intestinale.

IV-Les maladies liées au chromosome X :

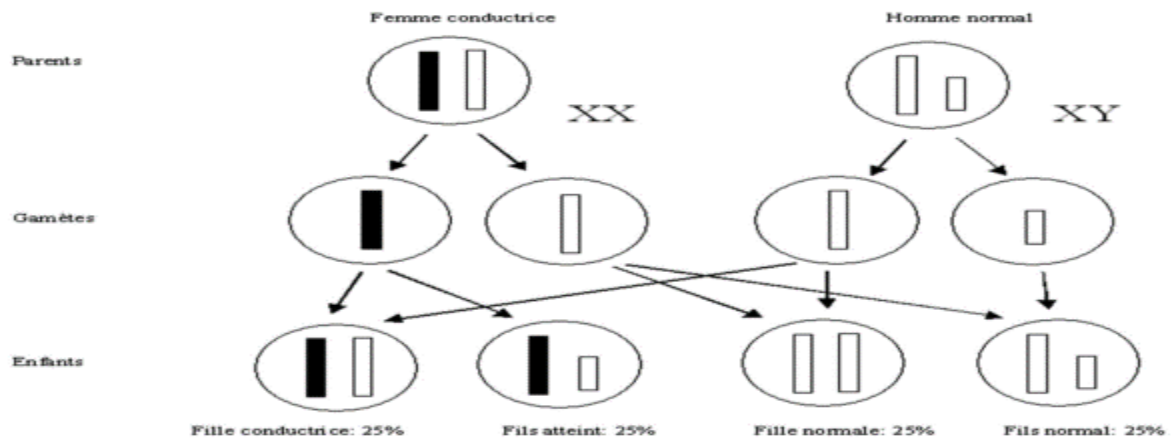
A- Hérité récessive liée à l'X

-Dans ce mode d'hérédité, l'allèle morbide se comporte comme un caractère récessif. Les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie ; elles sont dites **conductrices de la maladie**.

-La maladie ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin (XY) ne possédant qu'une seule copie du gène ; sujets hémizygotés (Les hommes sont dits hémizygotés car ils n'ont qu'un seul chromosome X, et possèdent donc qu'un seul exemplaire des gènes de ce chromosome



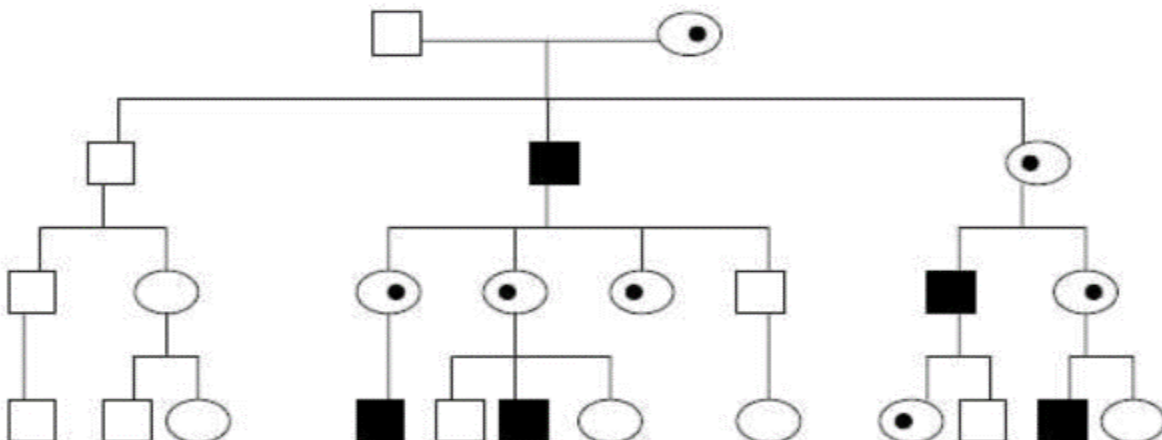
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H



Représentation schématique de la transmission d'une maladie récessive liée à l'X (le chromosome X portant l'allèle morbide est en noir)

Les Caractéristiques généalogiques des maladies récessives liées à l'X

- La Maladie qui se manifeste à l'état homozygote, avec saut de génération.
- Femme : La possibilité de transmettre la mutation est identique pour les deux sexes.
- Homme : la transmission de la mutation de père à fille est obligatoire et la transmission de père à fils est impossible.
- La mère transmet le caractère aux garçons, les filles sont conductrices.
- Dans la descendance d'un homme atteint, toutes les filles reçoivent sont conductrices.
- Les homozygotes pour l'allèle pathologique étant très rares dans la population, les individus atteints sont essentiellement, voire exclusivement des hommes.



Risque de récurrence :

- Les risques pour une femme conductrice sont les suivants :
 - un garçon sur deux est atteint.
 - une fille sur deux est conductrice.
- Si un homme atteint se reproduit, aucun de ses enfants n'est malade, mais toutes ses filles sont conductrices.

Exemples des maladies liées à l'X

Dystrophie musculaire de Duchenne : maladie musculaire entraînant une atteinte progressive de pratiquement tous les muscles (Xp21).

Hémophilie A : maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur VIII de la coagulation (Xq27).

Hémophilie B : diminution ou absence du facteur IX de la coagulation (Xq27).

Daltonisme : anomalie de la vision des couleurs (Xq27).

Déficit en G6PD : déficit enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase qui est une enzyme du globule rouge (Xq27).

Les particularités des maladies récessives liées à l'X

L'inactivation de l'X

- Dans chacune des cellules somatiques féminines: les allèles d'un seul chromosome X sont fonctionnels l'autre inactivés.
- L'inactivation d'un des chromosomes X se fait à un stade précoce de l'embryogenèse.
- Chez une femme hétérozygote pour une maladie récessives liée à l'X, l'inactivation peut toucher soit le chromosome porteur de l'allèle muté soit celui porteur de l'allèle sain.
- La répartition des X actifs dans tous les tissus explique la variabilité d'expression de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques voire cliniques, chez les conductrices.

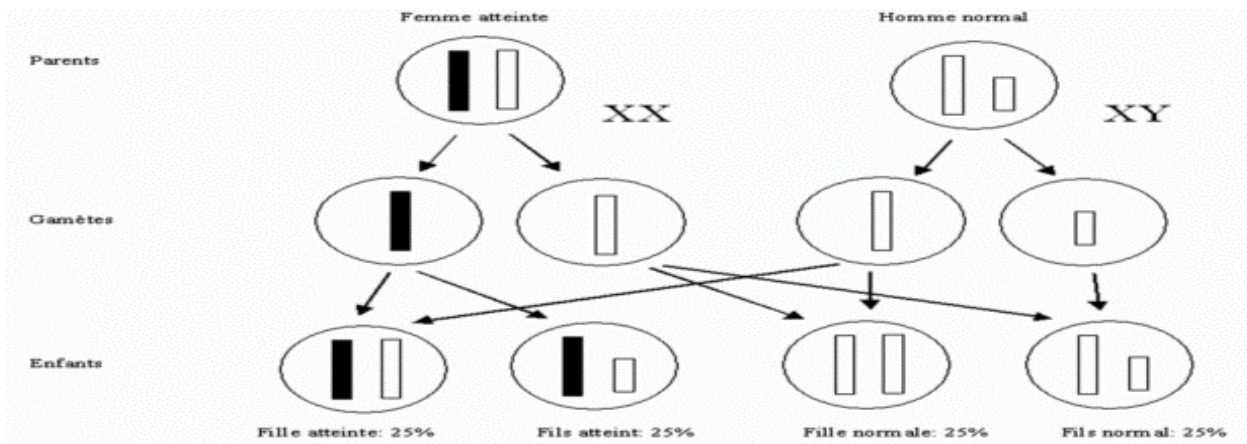
Les mutations de novo

- une mutation sur le chromosome X peut aussi survenir au cours de la méiose d'un individu totalement sain et non porteur de la mutation.
- Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice.

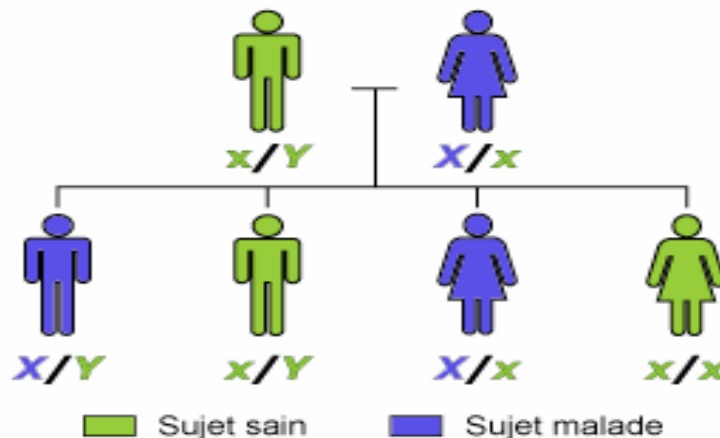
-Une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.

B- l'Hérédité dominante liée à l'X

- Dans la transmission des maladies dominantes liées à l'X, l'allèle morbide se comporte comme un caractère dominant
- se manifeste aussi bien chez les garçons hémizygotes que chez les filles hétérozygotes (souvent à un degré de gravité moindre).
- Comme pour l'hérédité autosomique dominante la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité peut varier



Représentation schématique de la transmission d'une maladie dominante liée à l'X (Le chromosome X porteur de l'allèle morbide est en noir)

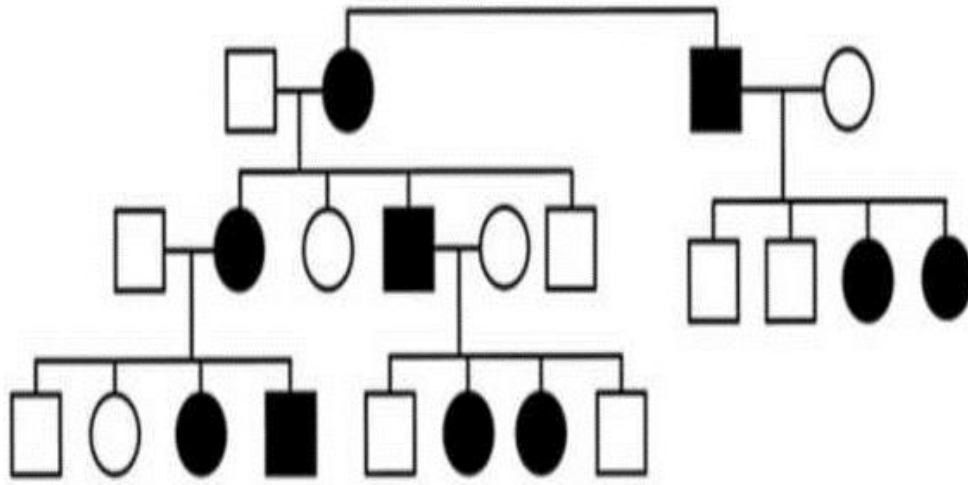


Les Caractéristiques généalogiques des maladies dominantes liées à L'X

- Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
- 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).

Le risque de récurrence :

Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.



Exemples des maladies dominantes liées à l'X :

Syndrome de l'X fragile : cause très fréquente de retard mental (gène FMR1, Xq27.3).

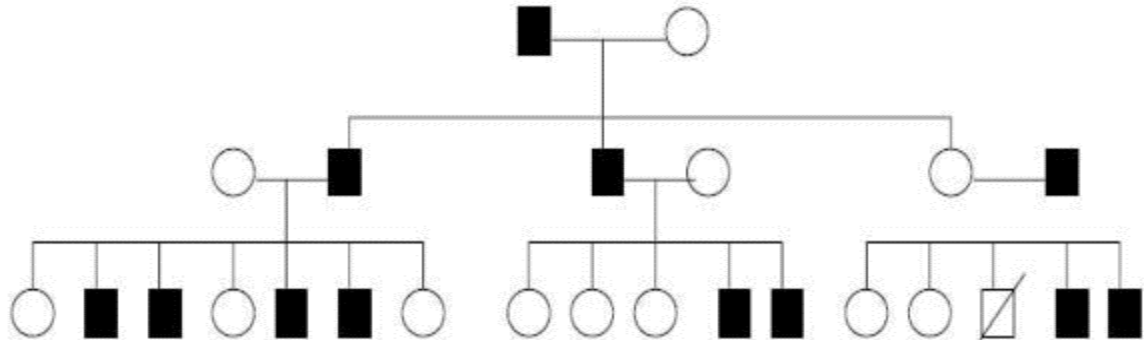
Le Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique par anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22).

Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC) (Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée) (Xp11).

V-les maladies liés à l'Y (hérédité holandrique)

-le chromosome Y contient peu de gènes. Seulement quelques dizaines de gènes liés au chromosome Y ou holandriques, ont été identifiés.

-La transmission de caractères liés au chromosome Y **s'effectue strictement de père en fils; la transmission est donc verticale.**



Exemples des maladies liées à Y

Hypertrichose des oreilles

L'oligozoospermie sévère de type sécrétoire chez l'homme sont associés à **des microdélétions (AZFc) au niveau du bras Long du chromosome Y, au locus AZF (Azoospermia Factor).**

VI-Autre Facteurs susceptibles de modifier le phénotype

Pléiotropie :

Dans certaines maladies génétiques la mutation peut produire des effets qui touchent plusieurs systèmes. Ex : le syndrome de « Moon-Biedl », une maladie autosomique récessive, des malformations sont observées au niveau des systèmes nerveux, endocrinien, squelettique et oculaire. Le gène mutant peut agir à plusieurs stades du développement

Le gène létal :

Provoque la mort de l'individu qu'il le porte.

La mutation provoque soit une perte totale ou une modification de la fonction du Gène EX: la dystrophie musculaire de Duchenne.

Anticipation :

L'anticipation en génétique est un terme utilisé pour décrire le fait que certaines maladies génétiques se manifeste à un âge de début de plus en plus précoce et une gravité accrue de l'expression d'une maladie lors du passage d'une génération à l'autre

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



Les maladies limitées et influencées par le sexe

elle est différente de la transmission liée au chromosome X.

Il s'agit de maladies où la pénétrance et l'expressivité sont variables selon le sexe, en raison de plusieurs facteurs anatomiques et physiologiques, tels que les hormones sexuelles. Ex : alopecie androgénique de type masculin, l'hémochromatose (plus fréquente chez les hommes).

VI-Références bibliographique :

1. ABDELALI M. Génétique Humaine. Office des Publications Universitaires, 2006.
2. DALLAIRE L, HURET JL. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.2002.
3. DONNAI R. Génétique médicale. De la biologie à la pratique clinique. De boeck 2009.
4. EBERHARD PASSARGE. Atlas de poche de Génétique. Médecine Sciences Flammarion 2003.
5. JORDE L, Carey C, BAMSHAD M. Génétique Médicale. Campus référence. Elsevier 2003.
6. KLUG W, CUMMINGS M et SPENCER C. Génétique 8ème edition. Pearson Education 2006.
7. PETIT JM, ARICO S, JULIEN R. Mini Manuel de Génétique 2ème édition. Dunod 2011.
8. <http://www.ens-lyon.fr>
9. www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm