

## **HEREDITE NON COVENTIONNELLE (Non mendélienne)**

### **I- INTRODUCTION :**

-En règle générale les modes de transmission et les rapports de ségrégation des maladies monogéniques concordent avec les principes d'hérédité mendélienne  
-Un examen minutieux de certaines maladies rares et l'analyse des mutations au niveau moléculaire ont montré que des exceptions à l'hérédité mendélienne surviennent en génétique humaine et doivent être prises en compte en médecine génétique

-Quatre exemples d'hérédité non classiques:

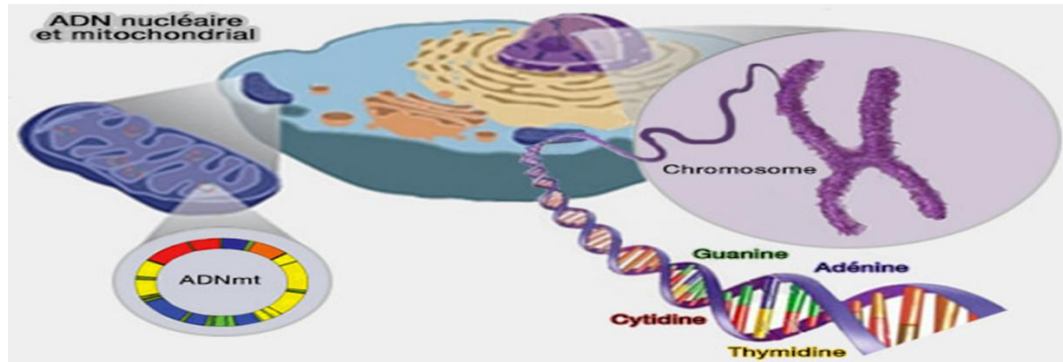
- **Hérédité mitochondriale**
- **Le mosaïcisme**
- **L'empreinte génomique**
- **La disomie uniparentale**

### **1-Hérédité mitochondriale**

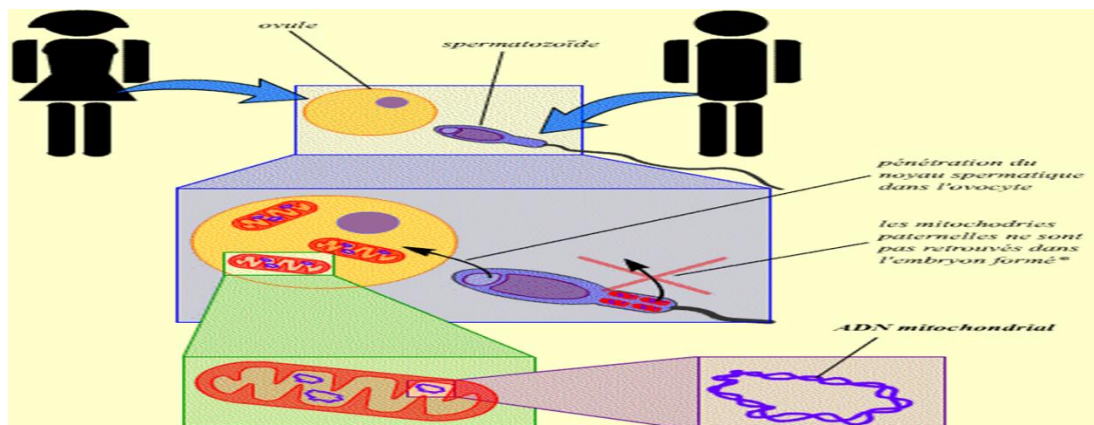
La grande majorité des maladies génétiques sont provoqués par des anomalies survenant dans le génome nucléaire cependant un nombre réduit mais significatif de maladies proviennent de mutations mitochondriales

- La mitochondrie possède leur propre génome en 5 à 10 copies
- Le génome mitochondriale porte 37 gènes qui codent pour
  - 02 ARN ribosomiques
  - 22 ARN de transfert
  - 13 POLYPEPTIDES participant à la phosphorylation oxydative (dont 90 polypeptides codés par l'ADN nucléaire)
- La transcription de l'ADN mitochondrial se fait dans la mitochondrie indépendamment du noyau

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
Dr. HABBATI. H



- Les mitochondries jouent un rôle indispensable dans le fonctionnement cellulaire puisqu'elles permettent la production d'énergie, grâce au processus de respiration cellulaire.
- Les maladies mitochondriales sont dues à **des mutations génétiques qui impactent cette production d'énergie.**
- 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.

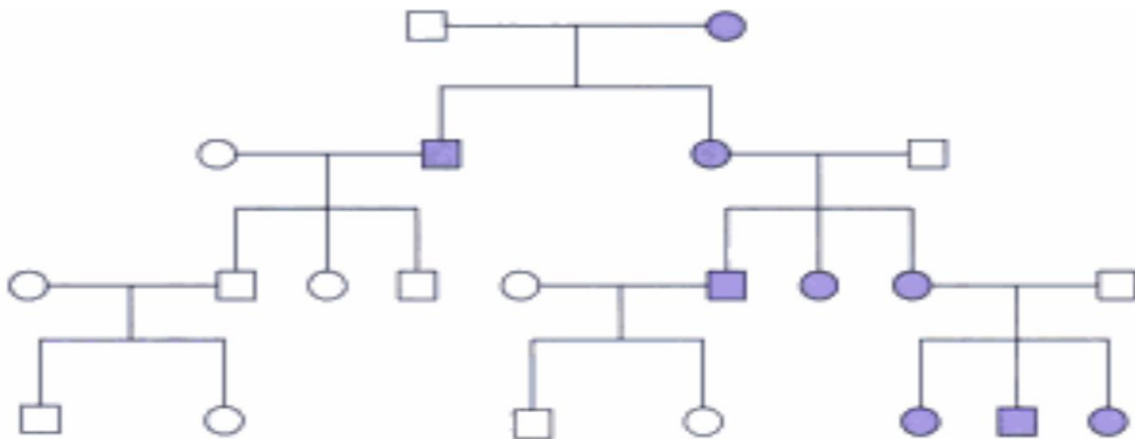


- Donc L'ADN mitochondrial est hérité exclusivement par l'intermédiaire de la lignée maternelle

### **Les caractéristiques :**

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 quelque soit leur sexe.**
- **Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.**



Arbre généalogique montrant la transmission héréditaire d'une maladie mitochondriale

### **Les particularités :**

Le taux de mutation de Cet ADN est dix fois plus que celui du génome nucléaire du à l'absence de mécanismes de réparation de l'ADN mitochondrial et éventuellement à des lésions provoquées par les radicaux

libres de l'oxygène libérés au cours du processus de phosphorylation oxydative

-Une maladie mitochondriale peut être liée à une mutation du génome nucléaire. Car dans la mitochondrie, il y a beaucoup de protéines synthétisées à partir de gènes présents dans le génome nucléaire (phosphorylation oxydative)

-Le nombre de mitochondries dans une cellule est très variable et la proportion de mitochondries mutées peut varier d'une cellule à l'autre en fonction de la manière dont elles se sont réparties au moment de la division. Ainsi le phénotype peut être très variable d'un patient à l'autre du fait de cette répartition. **C'est ce qu'on appelle l'hétéroplasmie mitochondriale.**

-Le diagnostic clinique des maladies mitochondriales est compliqué et les personnes atteintes vont souvent développer des symptômes extrêmement variés impliquant différents organes ou tissus. Cependant, les manifestations les plus typiques des maladies mitochondriales correspondent à **un dysfonctionnement des mitochondries dans les tissus à forte demande énergétique, à savoir le cœur, le cerveau et les muscles.**

**-Exemple : la maladie de LEBER= neuropathie optique**

s'exprime phénotypiquement comme une perte bilatérale et rapide de la vision centrale due à la mort du nerf optique chez les jeunes adultes

-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.

## 2-Le MOSAÏCISME

Il est défini comme la présence chez un individu ou dans un tissu d'au moins deux lignées cellulaires dérivant d'un seul zygote mais possédant un génotype différent

il constitue l'une des causes de l'hétérogénéité de l'expression clinique des maladies génétiques et représentent des pièges en diagnostic clinique et moléculaire.

Il s'agit de variations génétiques non héritées, en ce sens qu'elles ne sont pas issues de la lignée germinale parentale

Le phénotype dépend du stade où a eu lieu : en fonction du moment duquel l'anomalie est survenue et des proportions des différentes lignées cellulaires présentes dans les tissus concernés

- Si l'anomalie apparaît précocement lors du développement embryonnaire avant la séparation des cellules germinales et somatiques, le mosaïcisme sera largement développé à travers le corps.
- Si cet événement se produit tardivement lors de l'embryogenèse, alors le mosaïcisme sera limité à quelques organes ou sur des parties de tissus.

Le mosaïcisme peut être la cause de troubles dans lesquels se produisent des modifications parcellaires.

**Par exemple, le syndrome de MacCune-Albright** provoque

- des anomalies dysplasiques irrégulières dans l'os
- des anomalies des glandes endocrines
- des pigmentations irrégulières,
- avec parfois des anomalies cardiaques ou hépatiques.

La survenue de la mutation de McCune-Albright dans toutes les cellules provoquerait une mort précoce. Cependant, les personnes présentant un mosaïcisme pour ce gène survivent par une compensation apportée par les tissus normaux.

- Parfois, un parent ayant un trouble monogénique semble présenter une forme bénigne, mais représente en fait une mosaïque dans sa descendance un enfant peut être plus gravement atteint s'il est issu d'une cellule germinale portant l'allèle muté qui est alors présent dans toutes ses cellules.
- les anomalies chromosomiques sont le plus souvent mortelles pour le fœtus. Cependant, le mosaïcisme chromosomique survient dans certains embryons, produisant certaines cellules sans anomalies chromosomiques, et qui peut permettre aux enfants de naître vivants.

### 3- L'empreinte génomique

depuis longtemps on sait que les génomes paternels et maternels sont tous deux nécessaires au développement embryonnaire.

Il a été récemment découvert que pour certains gènes, un seul des allèles est actif. Il s'agit du phénomène **d'empreinte génomique**

Pour un gène soumis à l'empreinte, il peut ainsi s'agir de l'allèle paternel qui est actif et le maternel inactivé ou non exprimé, ou l'inverse.

Ainsi, les principes génétiques que Mendel décrivait, selon lesquels les gènes hérités de chacun des parents donnent une même information étaient inexacts.

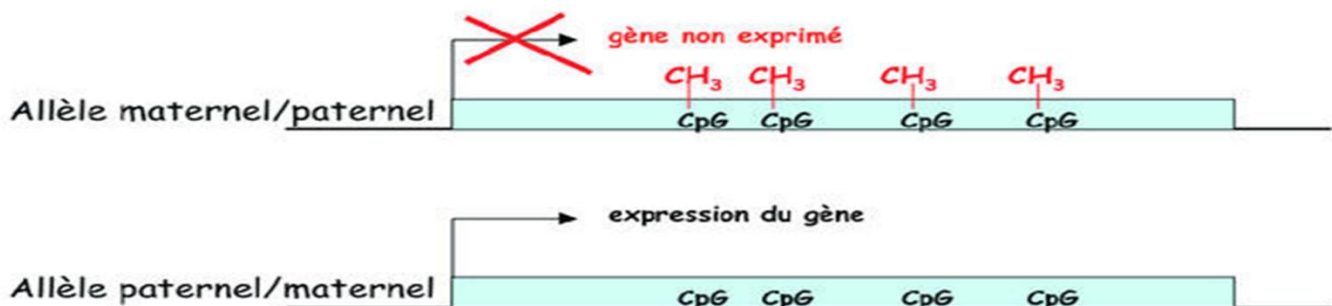
On estime que chez l'homme 100 à 200 gènes sont soumis à l'empreinte génomique, c'est-à-dire que leur expression dépend de l'origine parentale.

Pourtant, les deux copies du gène ont exactement la même séquence nucléotidique. De nombreux gènes soumis à l'empreinte sont impliqués dans la croissance fœtale et le développement placentaire

**C'est un processus par lequel l'expression de certains gènes est restreinte à un allèle paternel ou maternel .L'allèle non exprimé est rendu et maintenu scilencieux par la méthylation de sa séquence**

La méthylation = c'est une modification épigénétique qui consiste en l'ajout d'un groupement méthyl ( $\text{CH}_3$ ) à la place d'un atome d'hydrogène. Joue essentiellement un rôle dans l'expression des gènes

**Expression différentielle des 2 allèles  
en fonction de leur origine parentale**



Des zones sont dites soumises à empreinte maternelles ; seuls certains allèles maternelles sont exprimés et les allèles paternelles sont réprimés

Des zones sont dites soumises à empreinte paternelle lorsque les allèles d'origine paternelle sont exprimés alors que les allèles maternels sont réprimés

Des perturbations de ce phénomène biologique peuvent être à l'origine de certaines affections génétiques qui ne pouvaient être expliquées auparavant par l'hérédité mendélienne classique

Ce phénomène est très décrit dans 2 maladies :

- **Le syndrome de Prader-Willi** => hypotonie , retard mental modéré, obésité , hypogonadisme ( mutation hérité du père).
- **Le syndrome d'Angelman** => retard mental sévère, épilepsie, ataxie, troubles du Comportement ( mutation hérité du maman )
- Les gènes impliqués dans le Prader-Willi sont des gènes qui sont actifs uniquement sur la copie paternelle.
- Les gènes impliqués dans l'Angelman sont actifs uniquement sur la copie maternelle.

A l'état normal, chacun de nous possède deux chromosomes 15 dont l'un provient du père, l'autre de la mère.

La région 15q11-q13 du chromosome 15 à une particularité : elle est soumise à ce que l'on appelle le phénomène d'empreinte parentale. Les gènes situés dans cette région remplissent différemment leur fonction selon qu'ils sont situés sur le chromosome hérité du père ou de la mère

À l'état normal sur le chromosome 15 transmis par le père, certains gènes localisés dans la région 15q11-q13 sont fonctionnels, alors que ces mêmes gènes portés par la région 15q11-q13 du chromosome 15 transmis par la mère sont « silencieux » et ne remplissent pas de fonction

- Dans le syndrome de Prader-Willi les gènes localisés dans la région 15q11-q13 du chromosome 15 transmis par le père ne sont pas fonctionnels ou sont absents.



la région 15q11-q13 du chromosome 15 est soumise à ce phénomène d'empreinte parentale et, pour certains gènes de cette région, seul l'exemplaire hérité de la mère est autorisé à être fonctionnel

- Dans le syndrome d'ANGELMAN, Cette région du chromosome 15 contient le gène UBE3A qui est impliqué dans ce syndrome. Il s'avère que l'exemplaire d'origine maternelle de ces gènes est silencieux.

#### 4-La disomie uniparentale

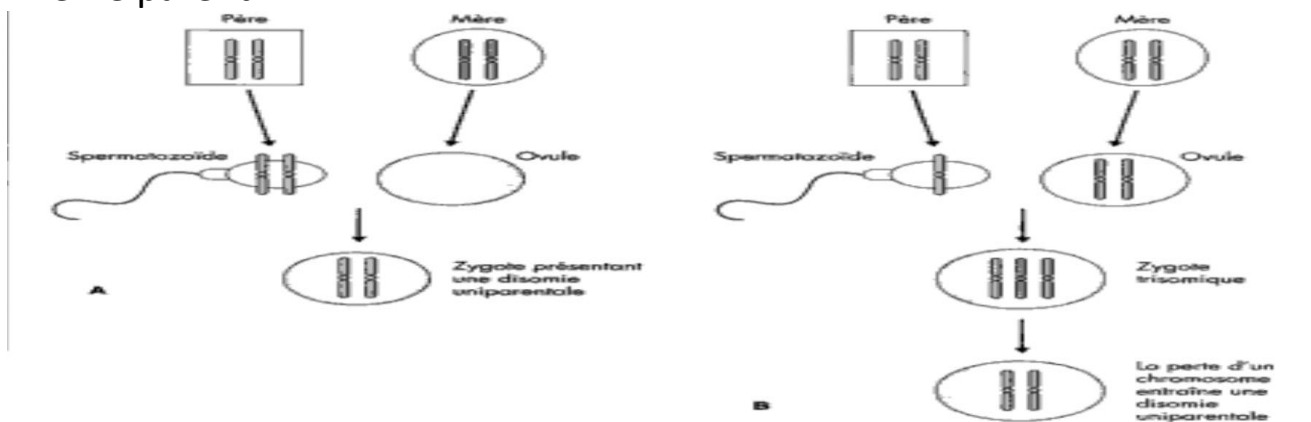
C'est une situation dans laquelle l'un des parents apporte deux copies d'un chromosome tandis que l'autre parent n'en apporte aucune

Si un parent a transmis **deux copies d'un chromosome homologue** On parle d'**isodisomie**

Si le parent a apporté **une copie de chaque chromosome homologue** On parle d'**hétérodisomie**

-Il est très rare

-il est supposé être lié à la trisomie de sauvetage; c'est-à-dire, que le zygote a débuté comme une trisomie et un des 3 a été perdu, un processus qui provoque une disomie uniparentale lorsque les 2 chromosomes restants proviennent du même parent



- peut causer des modes de transmission et des phénotypes anormaux.
- Par exemple, s'il existe des duplications d'un même chromosome (isodisomie) et qu'il porte un allèle muté d'un trouble autosomique récessif: les sujets atteints peuvent présenter un trouble autosomique récessif bien qu'un seul parent soit porteur.
- Une disomie uniparentale peut entraîner un trouble de l'expression d'un gène soumis à empreinte  
Ex : le syndrome de Prader-Willi qui peut résulter d'une isodisomie maternelle du chromosome 15).

## **5 - LES MALADIES MULTIFACTORIELLES OU POLYGENIQUES**

Certaines maladies comme les malformations congénitales et les maladies communes de l'âge adulte, sont souvent familiales. Leurs causes échappent aux modèles de l'hérédité à transmission mendélienne, ainsi qu'aux méthodes d'investigation moléculaires et biochimiques de la génétique, et pour lesquelles il n'est pas possible de mettre en évidence une base chromosomique cytogénétique.

Ces maladies restées mal comprises du point de vue génétique sont dites multifactorielles récidivent souvent à l'intérieur d'une même famille, et bien que ne suivant pas aucun modèle particulier de transmission mendélienne

leur récurrence dans la même famille suggère un rôle joué par des facteurs génétiques, mais aussi par des facteurs non génétiques appartenant à l'environnement.

### **EXEMPLES :**

Le diabète type 2 et les maladies cardiovasculaires, sont plus fréquents dans certaines familles, que dans d'autres. Ces maladies sont influencées par l'environnement:

- Absence d'activité physique.
- Alimentation hyper calorique riche en glucides et en graisses.
- Cadre de vie générateur de stress.

### **ESTIMATION DU RISQUE DE RECURRENCE :**

Bien que difficile à analyser sur le plan génétique, l'intérêt de l'étude de ces maladies permet l'estimation du risque de survenue chez une personne de la même famille et de savoir quel conseil génétique donner.

Le risque de récurrence est estimé de façon empirique par observation de la maladie dans la population général **(On parle de risque empirique lorsque l'estimation repose sur l'observation de données et non sur un modèle théorique.)**

son observation dans les familles semblables et parallèlement au degré de parenté; Plus deux personnes sont proches, plus la proportion des gènes en commun est grande.

Le risque de récurrence augmente:

- Avec le degré de parenté.
  - Lorsqu'il existe plus d'un sujet atteint dans la famille.
  - Avec la sévérité de la maladie.
  - Lorsque la personne atteinte est du sexe le moins fréquemment atteinte.
- Ex: la sténose du pylore atteint plus souvent des sujets de sexe masculin, le risque de récurrence est beaucoup plus élevé lorsque le propositus est de sexe féminin.
- En cas de consanguinité

### **Références bibliographiques :**

- 1-Jorde L, Carey C, Bamshad M. Génétique Médicale. Campus référence. Elsevier 2003.
- 2- Thompson M, Mac Innes R, Willard H. Base chromosomique de l'hérédité. Génétique Médicale. 1995

Université de Djilali liabes sidi bel abbés  
Faculté de médecine TALEB MOURAD  
Département de médecine  
2 année médecine 2024/2025

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
Dr. HABBATI. H

- 3- Cours « Les maladies mitochondriales ». Institut de pasteur paris .2021
- 4- Ariane Paoloni-Giacobino. Empreinte génomique, la bataille des sexes. Revue médiacle suisse. juin 2005
- 5- [www. Orphanet.com](http://www.Orphanet.com)