

HEREDITE MONOFACTORIELLE (MENDELIENNE)

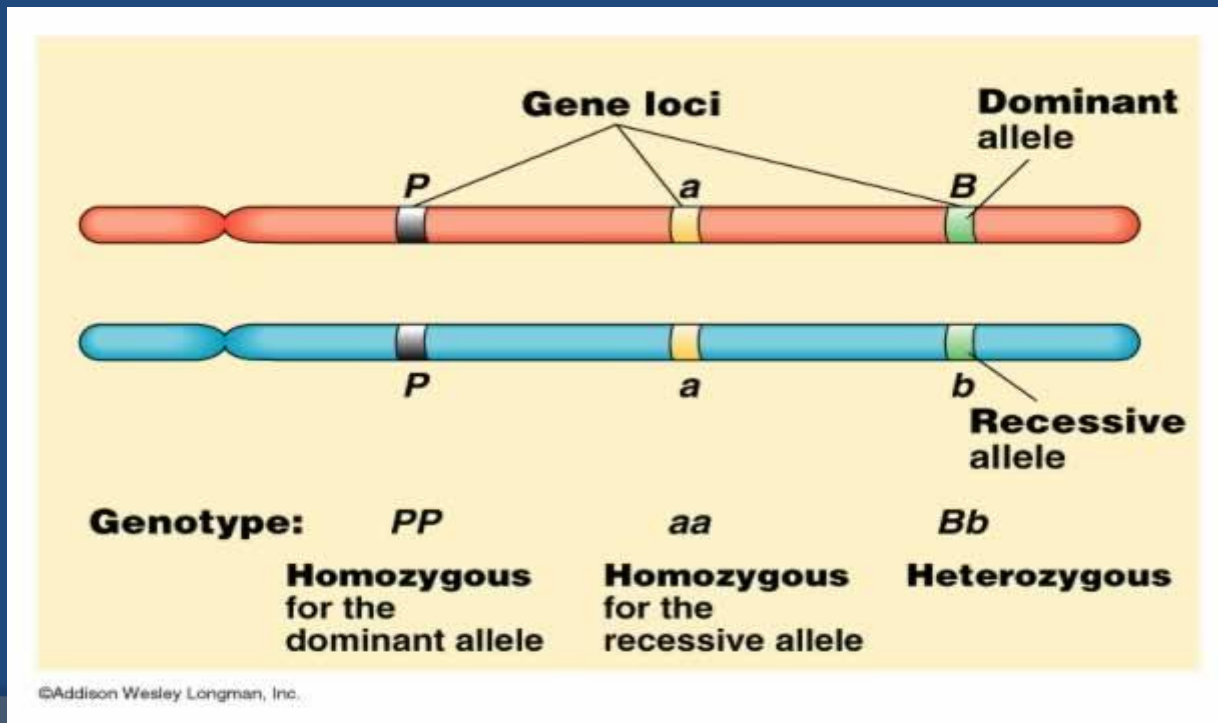
Pr Boudiaf R,
Laboratoire de cytologie
CPMC

PLAN

- ◉ INTRODUCTION
- ◉ ARBRE GENEALOGIQUE
- ◉ PRINCIPES DE LA TRANSMISSION DES MALADIES MONOGENIQUES: MENDEL ET MORGAN
- ◉ MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES
- ◉ MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES
- ◉ CO-DOMINANCE
- ◉ MALADIES LIEES AU CHROMOSOME X
- ◉ TRANSMISSION HOLANDRIQUE(ch Y)
- ◉ NOTION DE GENE LETAL
- ◉ MECANISMES A L'ORIGINE DES MALADIES MONOGENIQUES

INTRODUCTION

- S'intéresse aux caractères déterminés par la présence d'un ALLELE spécifique dans UN LOCUS donné sur UN SEUL ou UNE PAIRE DE CHROMOSOMES.



INTRODUCTION

- ALLELES: Sont les différentes formes que peut prendre un même gène, à un locus donné.
- LOCUS: Le site physique où se situe un gène sur le chromosome.
- Un individu qui possède deux allèles identiques est dit HOMOZYGOTE.
- Un individu qui possède deux allèles différents est dit HETEROZYGOTE.
- CHROMOSOMES: Chez L'Homme, diploïde
 - ➔ 23 paires de chromosomes
 - 22 paires autosomes
 - 1 paire ch sexuels:XX, XY.

INTRODUCTION

Le mode de transmission d'un caractère mono génique dépend de DEUX facteurs essentiels:

→la localisation du locus sur un AUTOSOME ou UN CHROMOSOME SEXUEL.

→la force d'expression du gène qui peut être DOMINANT ou RECESSIF.

Chez l'Homme(diploïde).les gènes sont transmis, en général, selon les lois de Mendel.

En génétique humaine l'allèle muté est appelé ALLELE MORBIDE, DELETERE ou PATHOLOGIQUE.

INTRODUCTION

Le nombre de maladies génétiques répertoriées évolue de jour en jour (sup 6000).

Par ordre décroissant de fréquence, les maladies monogéniques sont réparties en:

- Maladies autosomiques dominantes.
- Maladies autosomiques récessives.
- Maladies liées au chr X.
- Maladies de l'ADN mitochondrial.
- Maladies liées au ch Y.

ARBRE GENEALOGIQUE

Pour des raisons éthiques l'étude de la transmission des caractères et des maladies ,chez l'Homme, se fait par l'étude de:

l'ARBRE GENEALOGIQUE

« PEDIGREE »

→ Représentation graphique des ascendants, descendants ainsi que les collatéraux d'un individu.





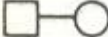

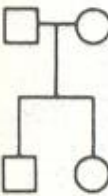




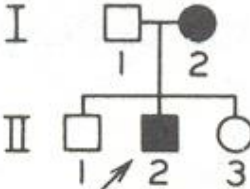






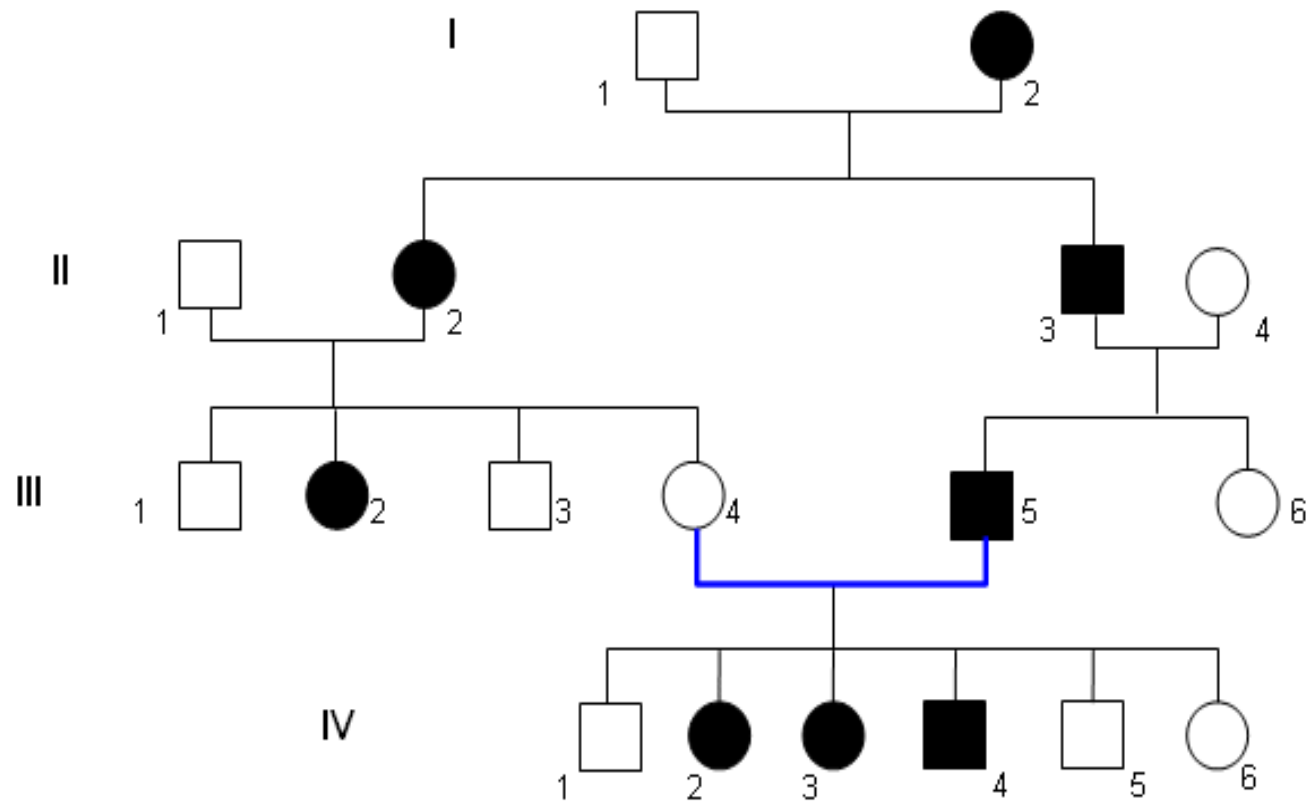
	Homme		Hétérozygotes d'un caractère autosomique récessif
	Femme		Porteur d'un caractère récessif lié au chromosome X
	Union		Mort
	Parents et enfants 1 garçon 1 fille (dans l'ordre des naissances)		Avortement ou enfant mort-né de sexe non spécifié
	Jumeaux dizygotes		Propositus
	Jumeaux monozygotes		Méthode d'identification des sujets d'un arbre généalogique Ici le propositus est l'enfant 2 de la génération II
	Sexe non spécifié		Mariage consanguin
 	Nombre d'enfants du sexe indiqué		
 	Individus atteints		

Figure 4-1 Symboles utilisés pour les arbres généalogiques.

généalogie – brachydactylie- maladie déterminée par un allèle dominant-



■ homme
et
● femme atteints de brachydactylie

PRINCIPES DE CONSTRUCTION D'UN ARBRE GENEALOGIQUE

- Les générations les plus anciennes, en haut de l'arbre.
- Pour le couple mettre d'abord le père puis la mère.
- Les personnes sur la même ligne sont de la même génération.
- Numérotation des générations en chiffres romains
- La numérotation de chaque génération de gauche à droite, en chiffres arabes.
- Pour la fratrie, commencer par les plus âgés.
- Pour interpréter un arbre généalogique, il faut au minimum 3 générations.

REMARQUE:

LA CONSTRUCTION D'UN ARBRE GENEALOGIQUE NECESSITE UNE ENQUETE MINUTIEUSE ,QUI PEUT NECESSITER PLUSIEURS ENTREVUES AVEC LE PATIENT ET/OU SES PARENTS QUI DOIVENT ETRE CONSULTES SEPAREMENT. REPOSER LES QUESTIONS PLUSIEURS FOIS.CAR SOUVENT LE SENTIMENT DE CULPABILITE CHEZ LES PARENTS LES POUSSENT A NE PAS AVOUER FACILEMENT LA PRESENCE DE MALADIES HEREDITAIRES DANS LEURS FAMILLES RESPECTIVES.

RAPPEL DES 3 LOIS DE MENDEL

- LOI D'UNIFORMITE DES HYBRIDES(HETEROZYGOTES) DE LA 1^{ère} GENERATION.
- LOI DE DISJONCTION ET PURETE DES GAMETES (ALLELES).
- INDEPENDANCE DE LA TRANSMISSION DES CARACTERES

TRAVAUX DE MORGAN

Élabore une théorie de l'hérédité liée au sexe(chromosome X) avec ses travaux sur la drosophile et découvre aussi (avec l'aide de son équipe : Alfred Sturtevant, Hermann Muller et Calvin Bridges) le phénomène de gènes liés et de crossing-over (enjambements).

C'est le premier qui a associé un gène spécifique à un chromosome spécifique.

MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES(AD)

-Les gènes impliqués sont localisés sur les autosomes.
IL SUFFIT QU'UN INDIVIDU SOIT HETEROZYGOTE POUR
L'ALLELE MUTE POUR QU'IL SOIT ATTEINT DE LA
MALADIE.

A: allèle muté (morbide)

a: allèle normal

Les individus hétérozygotes (A a) et homozygotes (A A) sont
malades

Alors que les homozygotes (a a) sont sains.

Les homozygotes pour l'allèle morbide dominant sont rares
→ un phénotype en général, plus sévère.Parfois identique.

TABLEAU DE CROISEMENT (ECHIQUIER DE PUNNET)

cas le plus fréquent
 $A/a \times a/a$

<div>Parent atteint</div> <div>Parent normal</div>	A	a
a	A/a atteint	a/a normal
a	A/a atteint	a/a normal

50 % de risque d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse.

CRITERES DE RECONNAISSANCE DES MAD

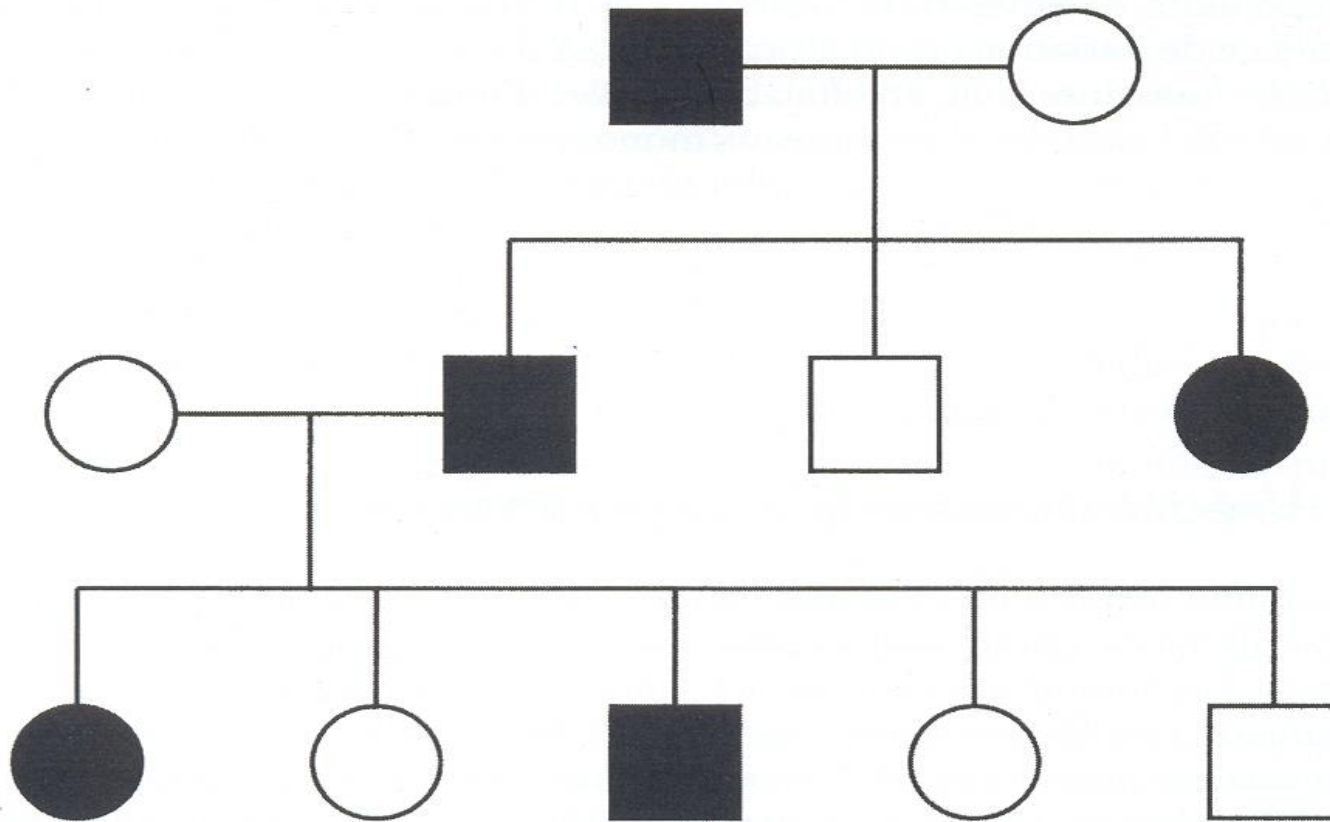


Figure 1. Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un mode de transmission autosomique dominant.

CRITERES DE RECONNAISSANCE DES MAD

- ▶ La maladie apparait à chaque génération(transmission verticale)et atteint les deux sexes avec les mêmes proportions.
- ▶ Un individu atteint a un parent atteint.
- ▶ Un individu sain ne transmet pas la maladie (sauf si pénétrance incomplète, expressivité variable ou âge d'apparition tardive).
- ▶ Un homme peut transmettre la maladie à son fils.
- ▶ La maladie est transmise $1 \times / 2$ (50% de risque à chaque grossesse).

AUTRES SITUATIONS PLUS RARES

$A/a \times A/a$

Parent atteint	A	a
Parent atteint		
A	A/A	A/a
a	A/a	a/a

75% d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse.
dont 25% de risque d'avoir un malade homozygote.

Autres: $A/A \times a/a$: 100% de risque pour les enfants d'être malade
- $A/A \times A/a$, $A/A \times A/A$ (quasiment impossible)

Remarque: Chaque grossesse est un phénomène indépendant, non influencée
Par les grossesses précédentes.

EXEMPLES DE MAD

- MALADIE DE HUNTINGTON(mutation instable)
- NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN
- ACHONDROPLASIE
- HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE
- BRACHYDACTYLIE
- CERTAINES PREDISPOSITIONS POUR LES CANCERS(sein, colôn, retinoblastome, cancer médullaire de la thyroïde)

Maladie ou chorée de HUNTINGTON

- Affection neurodégénérative héréditaire qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités physiques et intellectuelles (destruction des neurones de certaines régions cérébrales).
- Elle débute à un âge souvent entre 40 et 50 ans .
- Cause: Mutation INSTABLE du gène HD (Chr 4).

NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

- ⊙ La neurofibromatose touche de nombreux organes, principalement la
- ⊙ peau (taches café au lait) et le système nerveux (pseudo-hernie, petites tumeurs
- ⊙ sous-cutanées....).

Cause: mutation du gène NF1(chr 17).

Dans 50% des cas c'est une mutation de novo,



ACHONDROPLASIE

Maladie constitutionnelle de l'os donnant un nanisme DYSHARMONIEUX avec raccourcissement surtout de la racine des membres et un visage caractéristique. les capacités cognitives ne sont en règle générale pas affectées.

Gène muté:gène FGFR3 (Ch 4)

Survient souvent par néomutation.



Achondroplasie.
Enfant nain âgé de 7 ans
atteint d'achondroplasie.

- HYPERCHOLESTEROLEMIE
FAMILIALE: augmentation du taux de
cholesterol à un âge précoce (plusieurs
gènes incriminés)

xantelasma



BRACHYDACTYLIE

ANOMALIE
CONGENITALE
CARACTERISEE
PAR UNE BRIEVTE
DE DOIGTS:DOIGTS
COURTS



PARTICULARITES DE L'HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

→ PENETRANCE INCOMPLETE.

→ EXPRESSIVITE VARIABLE.

→ ANTICIPATION.

→ MOSAICISME GERMINAL.

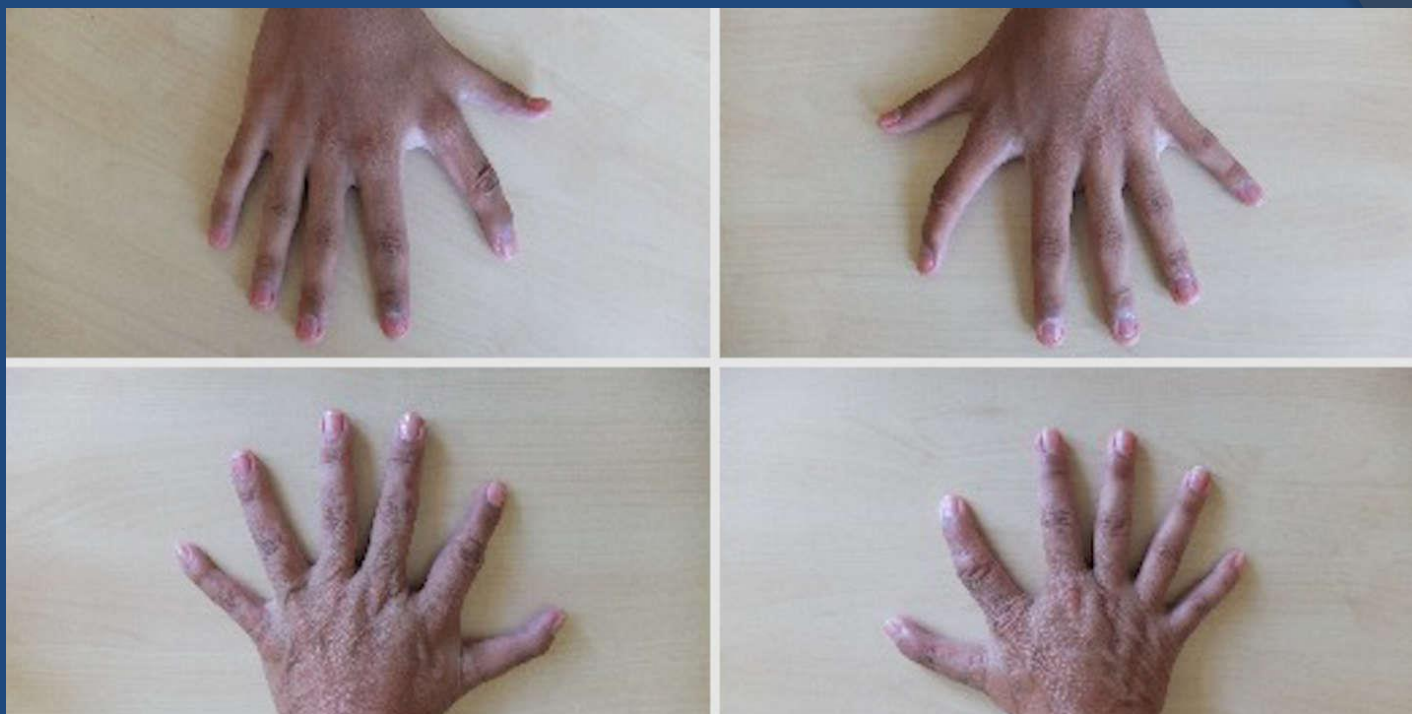
→ NEO MUTATION.

PENETRANCE INCOMPLETE

- Dans certains cas, un individu phénotypiquement sain peut être porteur d'une MAD on dit alors que la pénétrance de la maladie est incomplète.
- La pénétrance d'une maladie est la probabilité qu'un individu Aa soit malade.
- C'est :
$$\frac{\text{LE NOMBRE D'HETEROZYGOTES MALADES}}{\text{LE NOMBRE TOTAL D'HETEROZYGOTES}}$$
- Exp: BRACHYDACTYLIES.
- La pénétrance peut varier avec l'âge :
- EXP : dans la maladie de HUNTINGTON
- La pénétrance est de 1 (100 %) à 70 ans.
- Elle est de 0,5 (50 %) à 40 ans.
- Et elle est de 0 à la naissance.

EXPRESSIVITE VARIABLE

- ⊙ Certaines maladies présentent des signes qui vont varier d'un individu à l'autre.
- ⊙ EXP : LA POLYDACTYLIE.
- ⊙ Un individu peut présenter 6 doigts soit au niveau d'une main ou les deux et/ou 6 orteils au niveau d'un pied ou les deux.....Tous les cas de figures peuvent se présenter.



ANTICIPATION

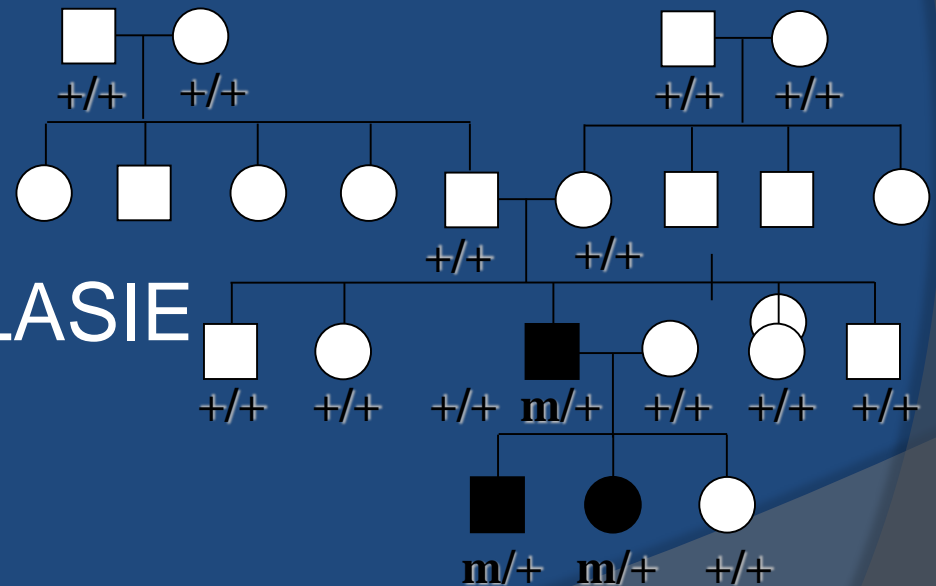
- On dit qu'il y a anticipation lorsqu'une maladie se manifeste, au cours des générations, chez des sujets de plus en plus jeunes et le plus souvent avec une pathologie aggravée.
- On retrouve ce critère dans les maladies qui sont dues à des mutations instables. Exp :
DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE
STEINERT, MALADIE DE HUNTINGTON

MOSAICISME GERMINAL

- La présence chez un même individu d'une double population de cellules germinales(ovules et spermatozoïdes), certaines porteuses d'une mutation, d'autres normales.
- -Si cette mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne
- s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.
- D'où la nécessité d'étudier plusieurs générations pour le différencier de la néo-mutation.

NEOMUTATION

Une MAD peut apparaître par néo mutation ET suivre après le même mode de transmission que les MAD



Exp: ACHONDROPLASIE

MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES

IL FAUT QUE L'INDIVIDU SOIT
HOMOZYGOTE POUR L'ALLELE
MORBIDE POUR QU'IL SOIT MALADE

(A A)

Les personnes hétérozygotes (A a) sont
appelées porteurs sains.

Union la plus fréquente

Aa x Aa(exp: mariage consanguin)

Porteur sain Porteur sain	A	a
	A	a
A	A/A malade	A/a Porteur sain
a	A/a Porteur sain	a/a sain

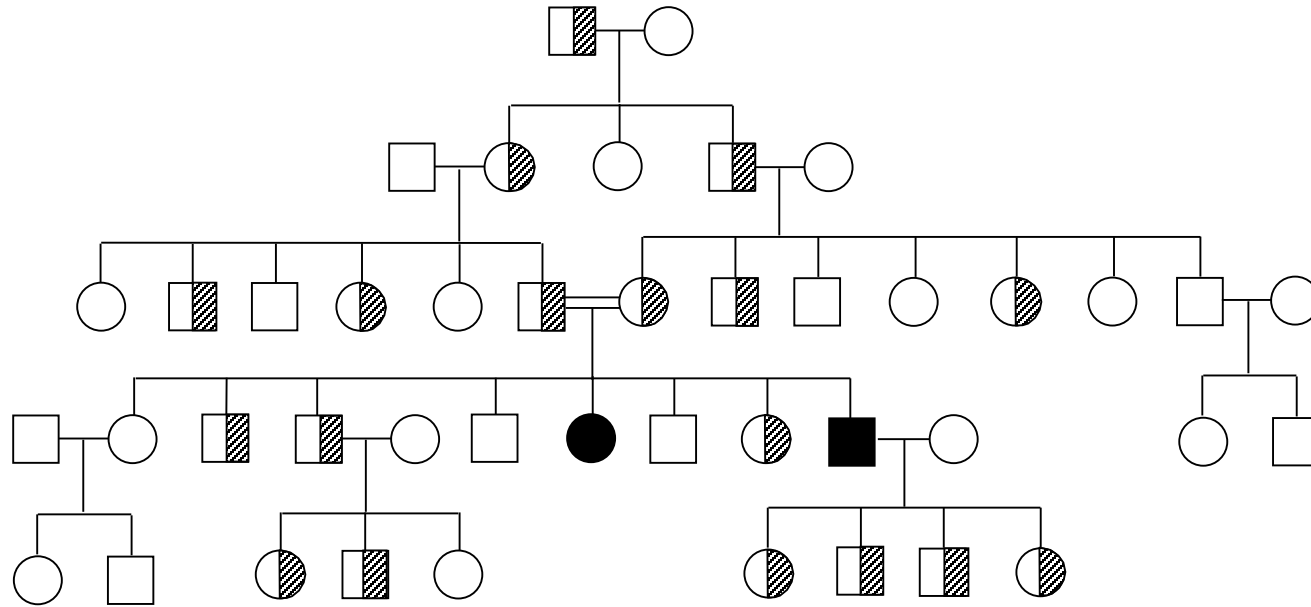
75 % non malades dont 50 % porteurs sains.
Et 25 % de malades.

♦ Les autres unions possibles : A/a X a/a , A/A X a/a.....

Critères de reconnaissance d'une MAR

- ▶ Les deux parents et les enfants d'un sujet atteint sont généralement sains (saut de génération, transmission horizontale)
- ▶ Les deux sexes sont atteints de façon égale.
- ▶ Le risque de récurrence pour chaque frère ou sœur du sujet atteint est de 25%.
- ▶ La notion de consanguinité est SOUVENT retrouvée surtout si le gène de la maladie est rare dans la population générale.

MAR

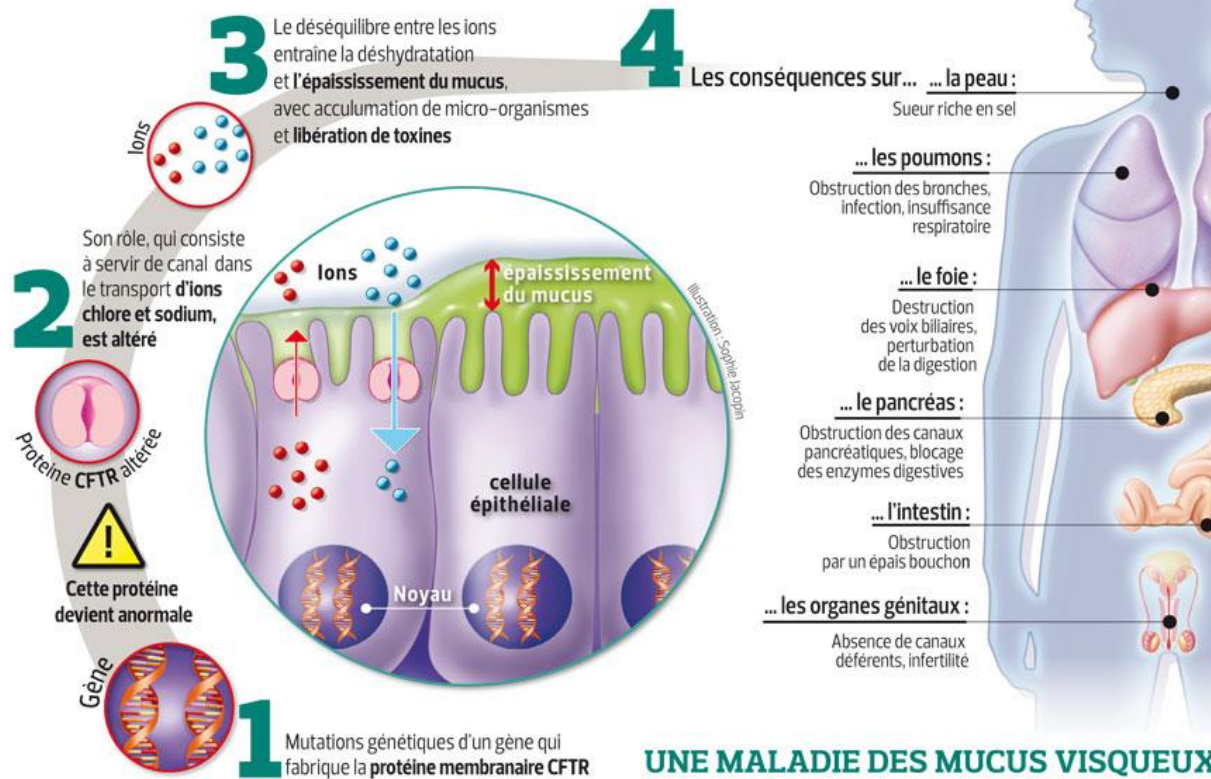


la fréquence des sujets porteurs sains d'une maladie autosomique récessive donnée est nettement plus élevée que la fréquence des personnes malades donc homozygotes.

EXP DE MAR

- ▶ Fibrose kystique(mucoviscidose).
- ▶ Maladie de Tay Sachs.
- ▶ Anémie falciforme (drépanocytose).
- ▶ Phénylcétonurie.
- ▶ Albinisme.

La mucoviscidose

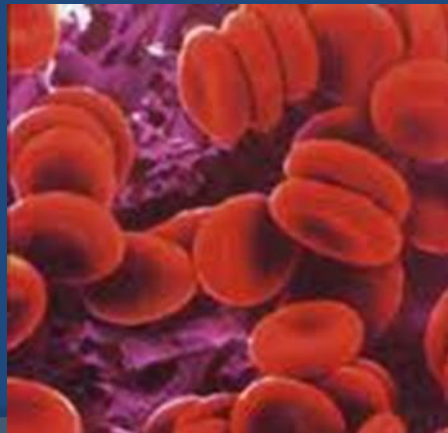


Maladie de Tay Sachs

- Maladie neurodégénérative due à un déficit en hexosaminidase provoquant une accumulation du gangliosides GM2 (glycolipides acides).
- Les lésions nerveuses commencent habituellement IN UTERO et les symptômes apparaissent a 3/6 mois. La maladie a tendance à s'aggraver très rapidement causant le décès en 4/5ans.
- Le gène muté se situe sur le Ch 15.

ANEMIE FALCIFORME (DREPANOCYTOSE)

Résulte d'une anomalie de la chaîne β de l'hémoglobine qui donne l'Hémoglobine anormale forme S (Hs). Il en résulte des globules rouges déformés et rigides ,ce qui empêche le transport efficace de l'oxygène aux organes.



Phénylcétonurie.

- La phénylcétonurie est une maladie qui empêche les enfants qui en sont atteints d'assimiler (métaboliser) une substance naturellement présente dans l'alimentation, la phénylalanine.



ALBINISME

Les personnes atteintes naissent avec une couleur de peau et de cheveux très claire, presque blanche, due à l'absence de pigments (la mélanine, qui protège la peau des radiations du soleil et donne

- habituellement un teint plus ou moins coloré variable suivant les
- individus).



LA CODOMINANCE

- ⊙ les deux allèles déterminants un caractère participent tous les deux à l'expression du caractère observé.
- ⊙ dans la descendance: 3 phénotypes différents correspondants à 3 génotypes :
 - 25 % d'homozygotes pour le premier allèle.
 - 50 % d'hétérozygotes.
 - 25 % d'homozygotes pour le deuxième allèle.

Exp de codominance

- Système sanguin ABO

AB X AB

X	A	B
A	AA	AB
B	AB	BB

EXP DE CODOMINANCE

LA THALASSEMIE



C'est un ensemble de maladies génétiques qui affectent la synthèse de l'hémoglobine.

FORME HOMOZYGOTE: thalassémie majeure
maladie de COOLEY

FORME HETEROZYGOTE: signes discrets
(biologiques)

Mode de transmission du gène muté

- De type autosomique dominant si mariage entre sujet sain et sujet hétérozygote: $Aa \times aa$

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

Mode de transmission du gène muté

- De type autosomique récessif si mariage entre deux hétérozygotes:

$Aa \times Aa$

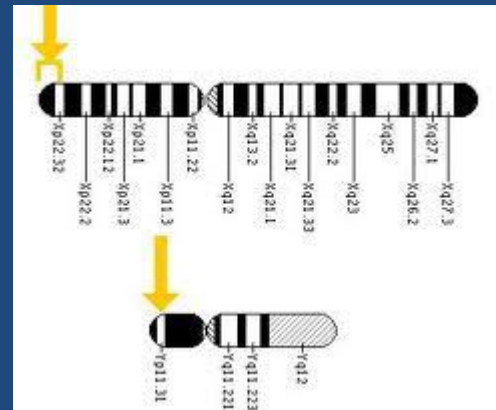
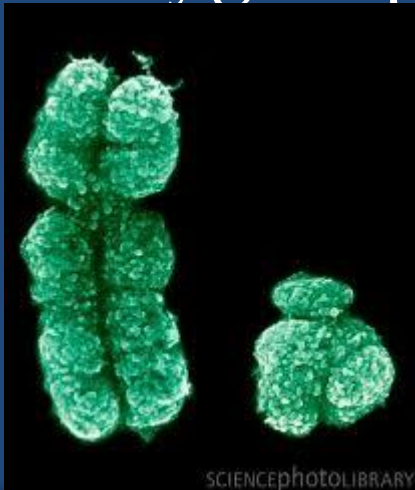
	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

MALADIES LIEES AU CH X

La majorité des gènes situés sur le ch X n'ont pas leurs copies sur le ch Y.

→ l'homme est hemizygote pour les gènes du ch X

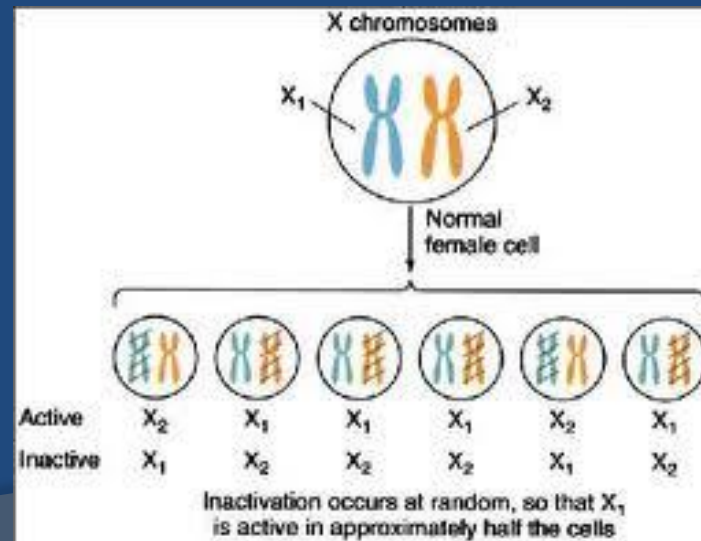
→ la femme peut être homozygote ou hétérozygote pour les gènes du ch X



Phénomène de lyonisation

Dans chaque cellule somatique (x x):
C'est soit le X paternel qui est fonctionnel
soit le X maternel.

D'où la variabilité d'expression d'une
maladie liée à l'X.

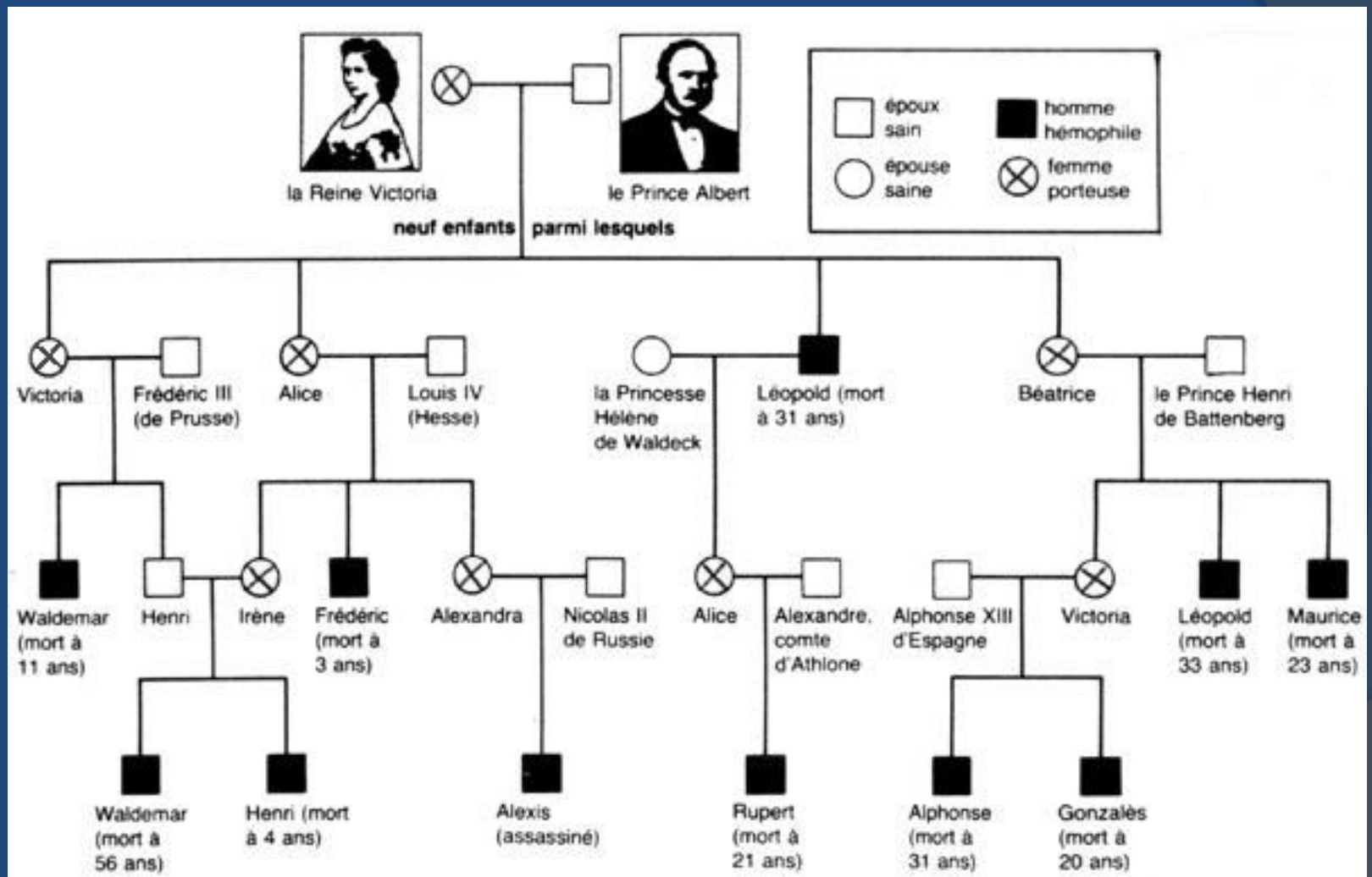


MIES RECESSIVES LIEES A L'X

- ▶ Ce sont les plus fréquentes des mies liées au ch sexuels.
- ▶ beaucoup plus fréquente chez l'homme (sauf si mariage cons→femme homoz ou phénomène de lyonisation défavorable chez la femme hétérozygote).
- ▶ le gène délétère est transmis d'un homme atteint à toutes ses filles. Le fils de chacune des ces filles à 50% de risque d'hériter le gène.

MIES RECESSIVES LIEES A L'X

- ▶ Le gène n'est jamais transmis d'un père à son fils.
- ▶ Le gène peut être transmis par une série de femmes porteuses(vectrices)→ dans une famille, les hommes atteints sont reliés par les femmes(coté maternel).
- ▶ les femmes hétérozygotes sont habituellement saines mais certaines peuvent exprimer la maladie avec une sévérité variable(phénomène de lyonisation défavorable).



Transmission de la MR X mariage d'un homme atteint avec une femme saine

$\text{X}^{\text{Y}} / \text{X}^{\text{X}}$

	X	X
X	XX	XX
Y	XY	XY

TOUTES LES FILLES SONT VECTRICES ET TOUS
LES GARCONS SONT SAINS

Mariage d'un homme sain avec une femme vectrice

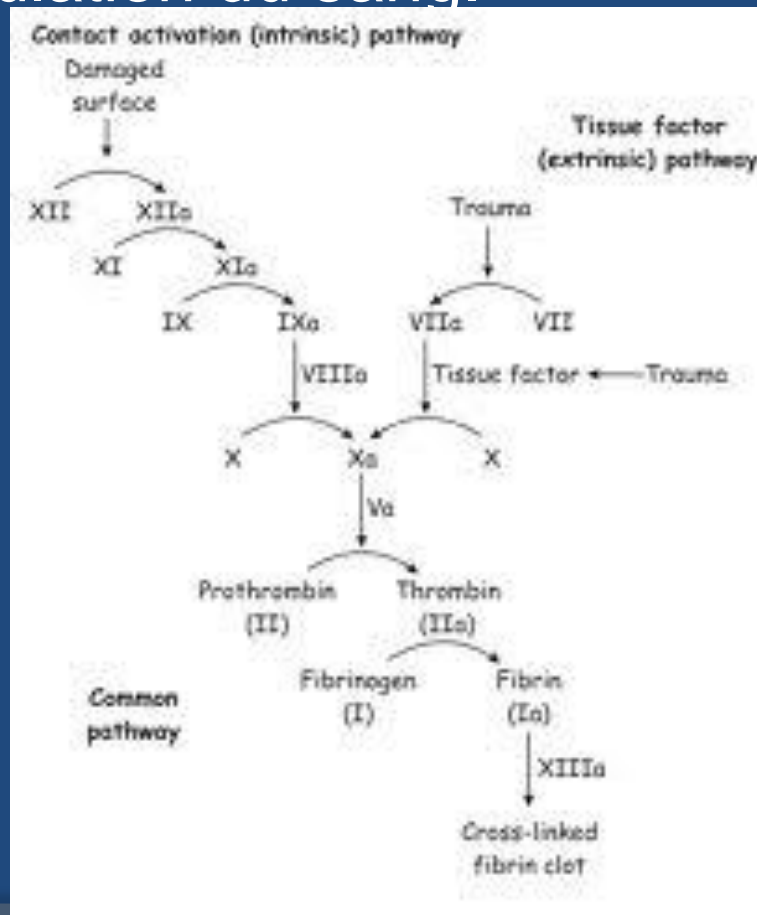
XY / **XX**

	X	X
X	XX	XX
Y	XY	XY

FILLES: 50% PORTEUSES , 50% SAINES
GARCONS: 50% ATTEINTS , 50% SAINS

EXEMPLES DE MALADIES

- HEMOPHILIE (85% A f VIII, 15% B f IX) défaut de coagulation du sang.



EXEMPLES DE MALADIES

► DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

Faiblesse musculaire progressive symétrique touchant plus les muscles proximaux que distaux due à une dégénérescence du tissu musculaire
Pseudo-hypertrophie des muscles des mollets

Gène Xp21.2, mutation du gène de la dystrophine

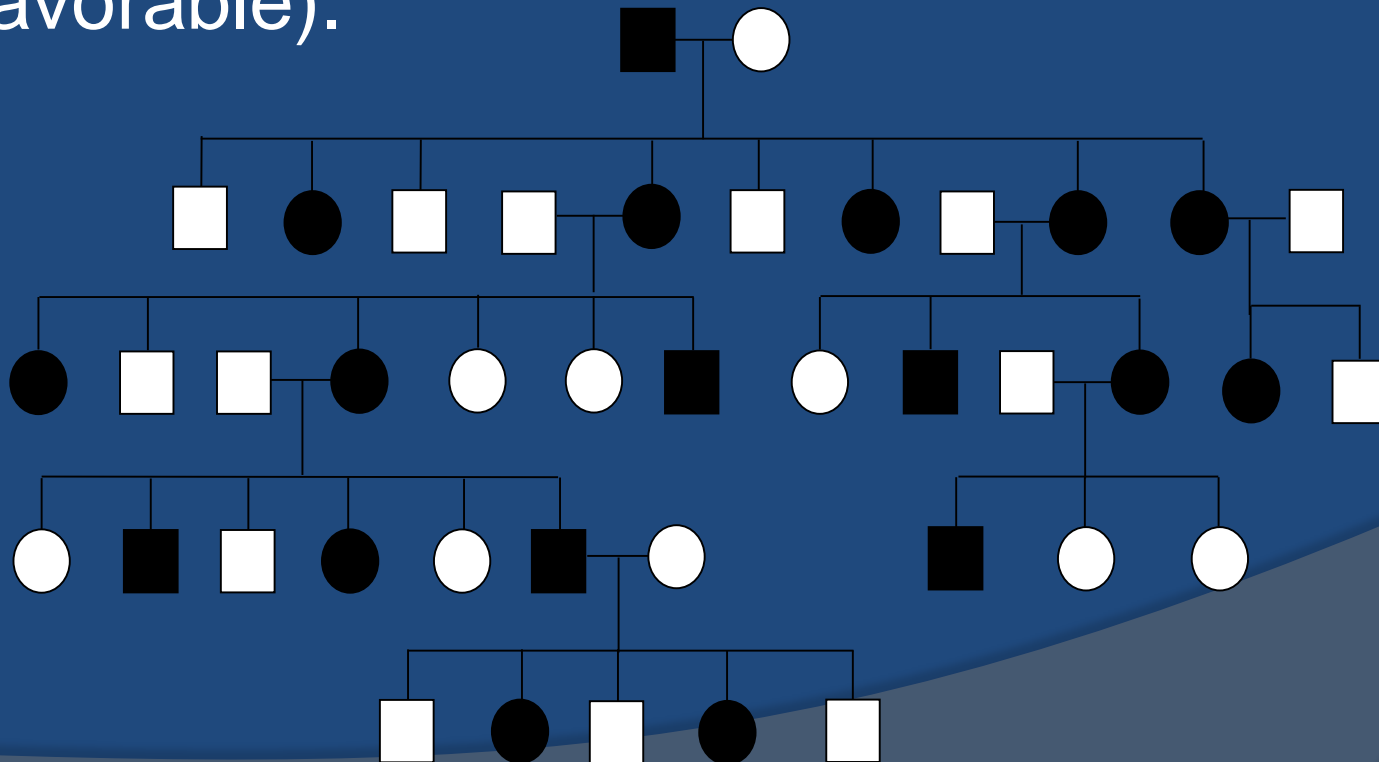
► DALTONISME(defaut de vision des couleurs).



MALADIES DOMINANTES LIEES AU CH X

- ▶ Un homme atteint épousant une femme saine ont des fils sains et des filles toutes atteintes.
- ▶ la descendance des hommes et des femmes atteints ont 50% d'hériter la maladie → MAD mais retenir qu'un homme ne transmet jamais la maladie à son fils.
- ▶ pour certains phénotypes rares les femmes semblent 2 X plus atteintes que les hommes (létales pour l'homme).

- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons (phénomène de lyonisation favorable).



Exp de MD LIEE A L'X

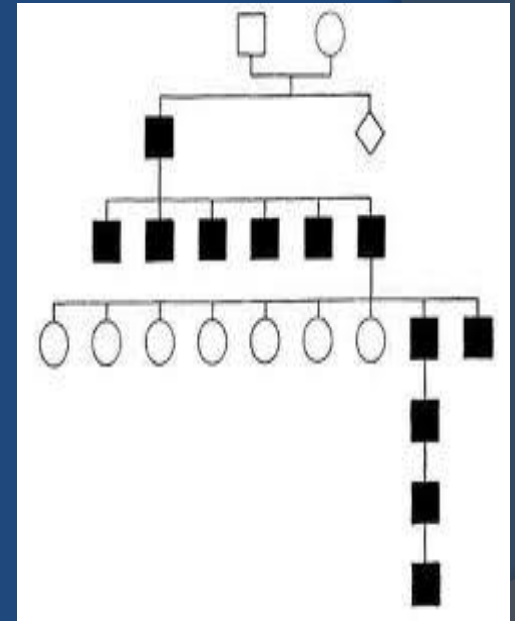
- ▶ RACHITISME
HYPOPHOSPHATEMIQUE
(résistant à la vit D).



- ▶ SYNDROME DE RETT se définit par un trouble grave et global du développement du système nerveux central.

MIES LIEES AU CH Y

- ▶ transmission holandrique.
- ▶ retrouvées que chez les hommes.
- ▶ transmise de père en fils.
- ▶ exp:
hypertrichose des oreilles



NOTION DE GENE LETAL

GENE QUI ENTRAINE LA MORT DE L'INDIVIDU QUI LE RECOIT (ABRT) OU SA STERILITE.

EXP:

- dyst musc de duchenne → les hommes atteints décèdent vers l'âge de 20 ans et sont stériles: maladie létale pour l'homme
- Synd de Rett → les hommes atteints décèdent dans la période périnatale et les femmes atteintes sont stériles: létales pour les deux

MECANISMES A L'ORIGINE DES MALADIES MONOGENIQUES

- 1- l'allèle muté → protéine anormale (drépanocytose).
- 2- allèle muté → protéine ↓ ou — . Exp: phénylcétonurie, Hypercholestérolémie familiale, mucoviscidose....
- 3- allèle muté → protéine↑ exp: mdie charcot-marie-tooth
- 4- allèle muté→ prot interagit anormalement avec d'autres prot. Exp: sous unités du collagène
- 5- allèle muté → prot avec une nouvelle fonction exp: la huntingtine toxique pour les neurones.