

HEREDITE MONOGENIQUE I

I- Généralités :

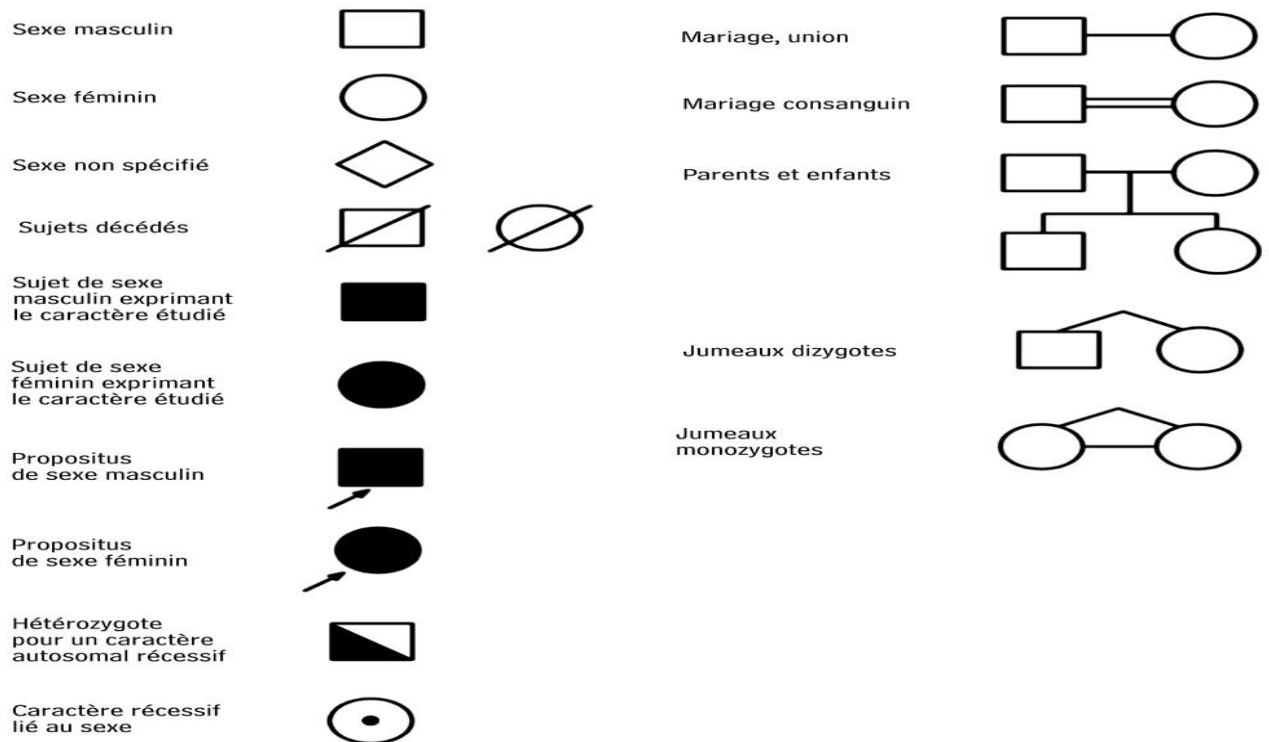
- * Les termes d'hérédité monogénique, d'hérédité monofactorielle ou d'hérédité mendélienne sont employés pour caractériser la transmission des maladies génétiques occasionnées par des mutations dans un seul gène. Qui est situé à un locus donné sur un seul ou sur une paire de chromosomes.
- * Le mode de transmission d'un caractère monogénique dépend de deux facteurs essentiels :
 - La localisation du locus sur un autosome ou sur un chromosome sexuel.
 - La force d'expression du gène : il peut être dominant ou récessif.
- * Chez l'Homme (DIPLOÏDE), les gènes sont en général transmis selon les lois de MENDEL.
- * On dénombre jusqu'à plus de 7000 maladies génétiques de nos jours.

Les maladies monogéniques sont réparties, par ordre décroissant de fréquence, en :

- Maladies autosomiques dominantes.
- Maladies autosomiques récessives.
- Maladies liées au chromosome X.
- Maladies de l'ADN mitochondriales.
- Maladies liées au chromosome Y.

II – Etude de la transmission des maladies monogéniques :

Pour étudier la transmission d'un caractère ou d'une maladie au sein d'une famille ou d'une population on a recours à l'arbre généalogique ou au pedigree. La réalisation de l'arbre généalogique utilise les symboles internationaux.

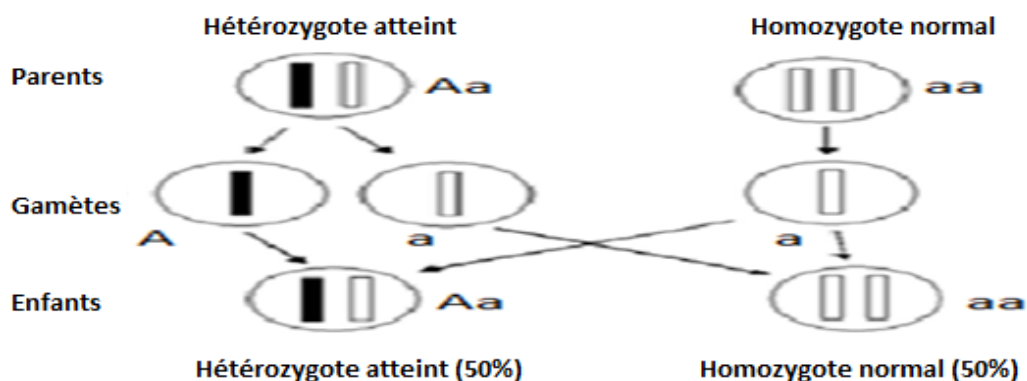


Principaux symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique

1- Maladies autosomiques dominantes (MAD) :

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique dominant (AD) sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté responsable de la maladie est dominant (A) sur l'allèle sauvage (a).

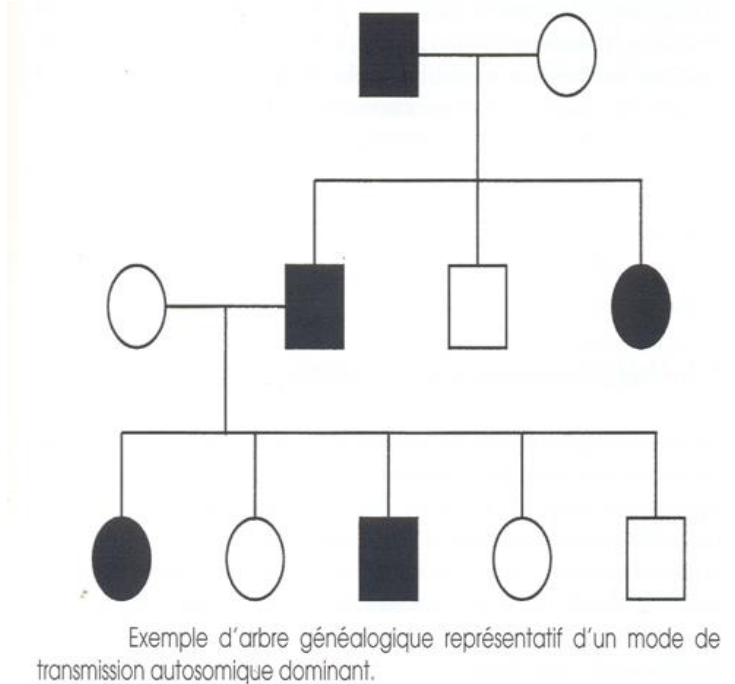
Les individus homozygotes A/A et hétérozygotes A/a sont malades alors que les personnes homozygotes a/a sont saines.



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

1- Critères de reconnaissance d'une maladie autosomique dominante :

- * Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.
- * Un individu sain ne transmet pas la maladie.
- * Un individu atteint a un parent atteint.
- * Un homme peut transmettre la maladie à son fils.
- * Tout sujet porteur d'un allèle morbide AD a un risque de 50% (1/2) de le transmettre à ses enfants quel que soit leur sexe.
- * Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique.



2- Exemples de maladies autosomiques dominantes :

- * **Le syndrome de van der Woude (VWS) :** caractérisé par la présence de deux petites dépressions (ou fistules) symétriques au niveau de la lèvre inférieure, associées ou non à une fente labiale, labio-palatine ou palatine, il est dû à une mutation du gène IRF6.
- * **Le syndrome des ptérygiums poplités autosomique dominant :** caractérisé par une bride cutanée (ptérygium) généralement bilatérale située dans la région postérieure des membres inférieurs, associé ou non à une fente palatine ou labio-palatine, il est dû à la mutation de la région proche de celle du gène du gène IRF6.
- * **Le syndrome de Crouzon :** caractérisé par plusieurs malformations parmi ces malformations : exophtalmie, la mâchoire supérieure trop petite, avec des anomalies dentaires : inversion de l'articulé dentaire (les dents du bas recouvrent les dents du haut), agénésies dentaires (le plus souvent des canines maxillaires), anomalies de l'émail, retards d'éruption, malpositions dentaires. Certains enfants ont également des anomalies de la lèvre et/ ou du palais (fente palatine et/ palatine). Il est dû à des mutations du gène FGFR2.
- * **Le syndrome de pfeiffer :** caractérisé par une craniosynostose en rapport avec une mutation du gène FGFR3, les sutures du crâne qui fusionnent dans cette maladie sont les sutures coronales avec parfois sagittales.

* **Certaines prédispositions pour les cancers** se transmettent comme des caractères dominants : c'est le cas, par exemple, de 10% des cancers du sein, de certains cancers du côlon, des formes familiales de cancers médullaires de la thyroïde et des formes familiales de rétinoblastome (cancer de la rétine de l'enfant).

3- Particularités de l'hérédité autosomique dominante :

a- 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.

b- Expressivité variable:

Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.

c- Néomutation ou mutations de novo:

Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux parents non porteurs de la mutation. Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux, il s'agit d'une mutation de novo ou néomutation. Dans la descendance du sujet porteur de cette nouvelle mutation, on retrouve les caractéristiques de transmission de l'hérédité AD. Pour certaines maladies, la proportion de néomutations est très élevée, c'est le cas, par exemple de la maladie de Crouzon qui apparaît le plus souvent, à la suite de nouvelles mutations génétiques (néomutations).

d- Mosaïques germinales:

Le mosaïcisme germinale est 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.

e- Anticipation d'une maladie :

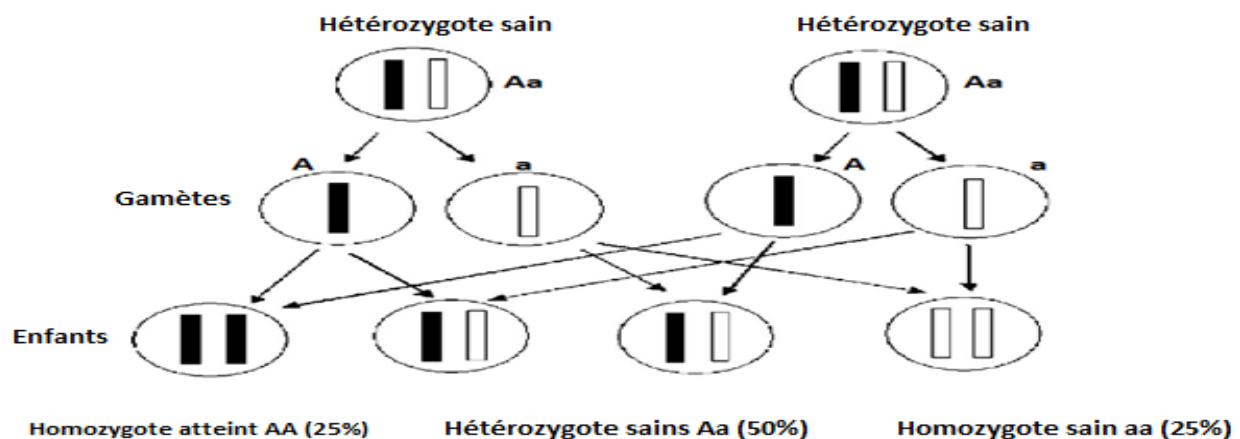
On dit qu'il y a anticipation lorsqu'une maladie se manifeste, au cours des générations, chez des sujets de plus en plus jeunes et le plus souvent avec une pathologie aggravée.

On retrouve ce critère dans les maladies qui sont dues à des mutations instables.

2- Maladies autosomiques récessives (MAR) :

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif (AR) sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté (A) responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage (a), les hétérozygotes (A/a) sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes (A/A).

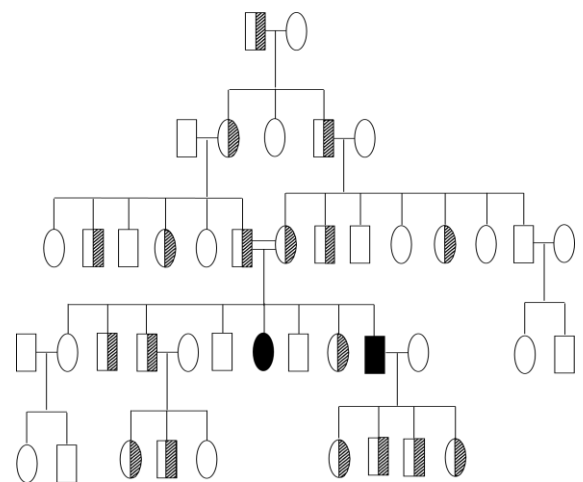
Un couple d'hétérozygotes (A/a) a un risque de 25% (1/4) d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception (nouvelle grossesse).



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

1- Critères de reconnaissance d'une maladie autosomique récessive :

- 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 (saut de génération) donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.
- Un couple d'hétérozygotes a un risque de 25% (1/4) d'avoir un enfant atteint à chaque conception.
- La notion de consanguinité est parfois retrouvée surtout si le gène de la maladie est rare dans la population générale.



Exemple d'arbre généalogique représentatif d'un mode de transmission autosomique récessif

2- Exemples de maladies autosomiques récessive :

***Le syndrome de Carpenter** : apparait à la naissance caractérisée par un ensemble de malformations : acrocéphalie (craniosynostose), polysyndactylie aux mains et polydactylie aux pieds, micro-cornée avec atrophie optique, un retard mental et une hernie ombilicale. Il est dû le plus souvent à la mutation du gène RAB23 et plus rarement du gène MEGF8.

* **La drépanocytose (anémie falciforme)** : elle résulte d'une anomalie de la chaîne β de l'hémoglobine qui donne l'Hémoglobine anormale de forme S.

* **Albinisme** : due à une anomalie de la tyrosinase, se traduit par une hypopigmentation de la peau, des poils, des cheveux ainsi que des structures pigmentées de l'œil.

Bibliographie :

1- Coarelli G, Durr A. Facteur génétique et variabilité clinique dans la maladie de Huntington. Pratique Neurologique - FMC. 2017;8(2):91-95. doi:10.1016/j.praneu.2017.01.023

2- Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd.Introduction à l'analyse génétique. Paris: de boeck; 2002

3- Richette P, Bardin T, Stheneur C. L'achondroplasie : du génotype au phénotype. Revue du Rhumatisme. 2008;75(5):405-411. doi:10.1016/j.rhum.2007.06.011

4- Rousseau F, Laflamme N. Génétique moléculaire humaine: des maladies monogéniques aux maladies complexes. ms. 2003;19(10):950-954. Accessed April 17, 2021. <https://www.erudit.org/en/journals/ms/1900-v1-n1-ms559/007165ar/abstract/>

5- Soré MZ, Napon AM, Diallo O, et al. L'achondroplasie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) pédiatrique Charles de Gaulle de Ouagadougou. Journal Africain d'Imagerie Médicale. 2017;9(2). Accessed April 17, 2021. <http://jaim.fse.cm/index.php/jaim/article/view/327>