

Chapitre II : Transmission des maladies génétiqes

Introduction

Il est utile, pour commencer de faire quelques distinctions:

Une **maladie congénitale** est présente à la naissance. Les maladies qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte ne sont pas congénitales.

Une **maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.

Une **maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes. Quand une maladie résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique** (ces deux termes sont équivalents).

Une **maladie génétique peut ne pas être héréditaire** : par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales, cellules somatiques qui ne participent pas à la reproduction sexuée.

Le terme de **maladie héréditaire** est aujourd'hui réservé aux maladies génétiques et on préfère utiliser le terme de **maladie transmissible** quand la cause n'est pas génétique, par exemple les maladies sexuellement transmissibles ou liées à un facteur constant du milieu (insuffisance en iode conduisant au crétinisme).

Ces définitions ne sont pas obligatoirement contradictoires : certaines maladies génétiques sont congénitales et d'autres ne le sont pas, certaines maladies génétiques sont héréditaires et d'autres ne le sont pas.

Hérédité mendélienne

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "**maladie mendélienne**".

Une maladie mendélienne n'est pas hétérogène si le gène impliqué est le même chez tous les patients (mucoviscidose, myopathie de Duchenne, phénylcétonurie ...).

Une maladie mendélienne est **hétérogène** si le gène affecté peut être différent d'un patient à l'autre (hémophilie A ou B, Charcot-Marie-Tooth, diabète de l'adolescent, surdité).

Les modes de transmission d'une maladie mendélienne se distinguent par des probabilités de risque très caractéristiques.

On définit pour les maladies mendéliennes **quatre modes de transmission**, autosomique ou lié à l'X, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X ; dominant ou récessif, selon que la maladie est dominante ou récessive.

Cas particuliers : on dit qu'une maladie mendélienne présente :

- f* une **pénétrance incomplète** quand on peut avoir le génotype à risque sans être atteint de la maladie,
- f* une **expressivité variable** quand, pour un même génotype à risque, la maladie peut prendre différentes formes,
- f* une **empreinte parentale** quand la maladie dépend du fait que la mutation responsable a été transmise par le père ou par la mère.

Hérédité mitochondriale

Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux.

Les mitochondries sont des petits compartiments cellulaires où la consommation d'oxygène permet à la cellule de trouver sa source d'énergie. Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.

Lors de la fécondation, le spermatozoïde apporte un noyau d'origine paternelle qui va fusionner avec le noyau de l'ovule, d'origine maternelle, mais le cytoplasme de l'oeuf ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.

Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle exclusive** (mode de transmission non mendélien).

Hérédité multifactorielle

Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle **dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement**.

Sa transmission ne présente donc pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes.

De plus, contrairement aux maladies mendéliennes où il y a dysfonctionnement d'un gène, **il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement des gènes** impliqués dans une maladie multifactorielle (il n'y a pas de mutation délétère ou pathologique).

Dans une maladie multifactorielle, c'est **la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique** (comme peut être pathologique l'association de plusieurs médicaments, sans danger pris isolément).

Rappel des symboles utilisés pour construire un arbre

>>>> Voir module "Construire son arbre généalogique"

Symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique

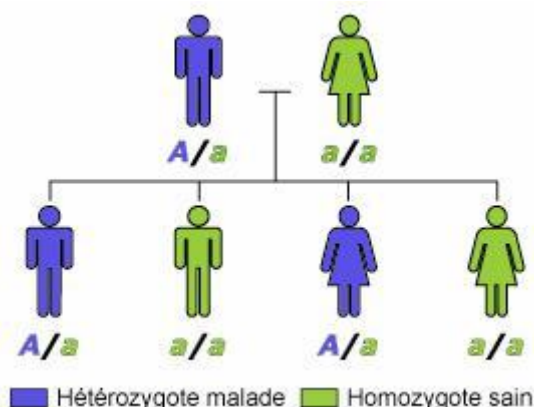
	Individu de sexe masculin
	Individu de sexe féminin
	Individu de sexe inconnu
	Grossesse en cours
	Individus sains
	Individus atteints
	Individus décédés
	Femme conductrice (maladies liées à l'X)
	Mariage
	Mariage consanguin
	Jumeaux
	Jumeaux monozygotes
	Fausse couche
	Interruption médicale de grossesse

Maladies autosomiques dominantes

Cas général

Définition

Une maladie est transmise selon le **mode autosomique dominant** si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (A/a) pour le gène en cause sont malades. Généralement, les individus homozygotes (A/A), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes.



**A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 50%**

Caractéristiques

Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.

Une personne malade a un de ses deux parents atteint.

Une personne malade a un risque de 50% de "transmettre" la maladie à chacun de ses enfants. Le fait d'avoir un premier enfant sain ne signifie pas que le deuxième enfant sera malade. A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%, parce qu'à chaque fois, l'individu atteint a un risque sur deux de transmettre l'allèle muté (A) et une chance sur deux de transmettre l'allèle normal (a).

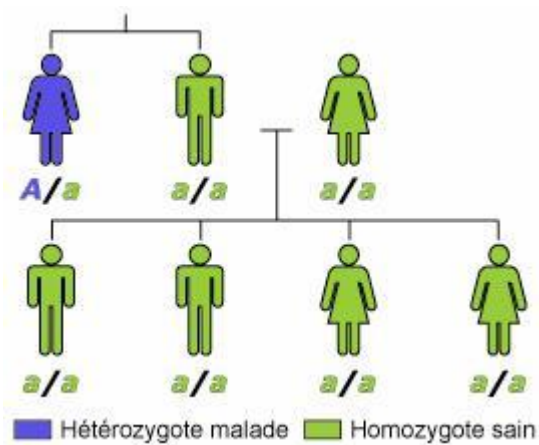
•La transmission des maladies autosomiques dominantes s'effectue sans saut de génération (transmission verticale), si la pénétrance est complète (*voir particularités*).

Une personne qui n'a pas l'allèle pathologique ne peut pas "transmettre" la maladie à ses enfants.

NB : En toute rigueur, un individu atteint ne "transmet" pas sa maladie mais seulement le gène muté qui en est responsable, et l'enfant atteint ne l'est qu'en raison du fait que l'allèle transmis par l'autre parent ne peut contrecarrer l'effet de l'allèle muté.

Risques de transmission :**Frères et soeurs non atteints**

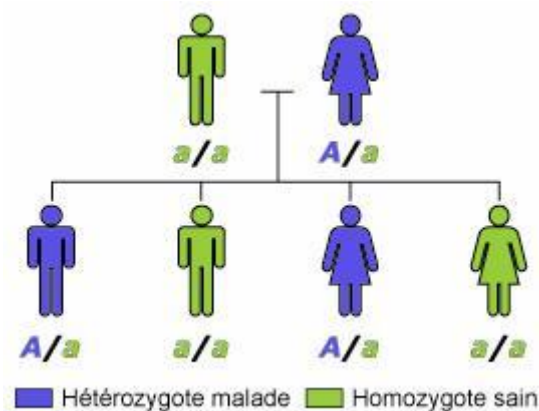
Pour les frères et soeurs sains d'un individu malade ...



A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 0%

Malade avec conjoint sain

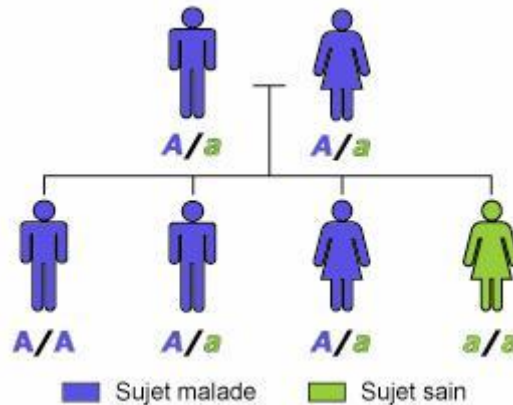
Pour les individus malades ayant un conjoint sain ...
(ce qui est quasi général)



A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Malade avec conjoint malade

Situation très rare mais possible, par exemple dans les maladies relativement fréquentes comme les hypercholestérolémies familiales, si les deux conjoints malades ont une mutation dans le même gène ...

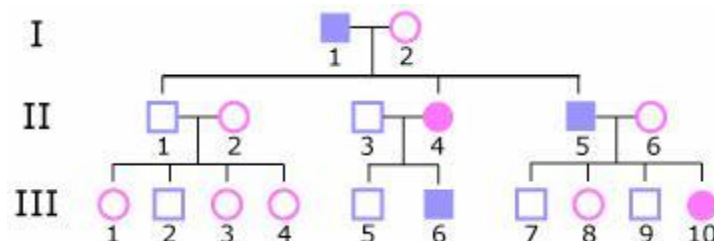


**A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 75%**

Un sujet homozygote pour le caractère dominant (A/A) peut avoir une atteinte plus sévère, plus précoce ou plus rapidement évolutive.

Exemple : Diabète familial du jeune adulte (MODY)

Le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce, associé à des anomalies primaires de l'insulinosécrétion.

**Analyse de l'arbre**

Un des deux parents d'un individu malade est atteint.

La transmission est verticale (pas de saut de génération).

Hommes et femmes sont malades.

La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint.

Une personne saine ne peut pas "transmettre" la maladie.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant.

Risques pour la descendance

Chacun des individus malades a un risque de 50% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

Chacun des individus sains a un risque de 0% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

Dans certaines maladies, la pénétrance incomplète est due à l'expression tardive de la maladie. L'âge d'apparition des premiers symptômes est variable d'un malade à l'autre, et parfois des personnes décèdent avant d'avoir eu des manifestations cliniques.

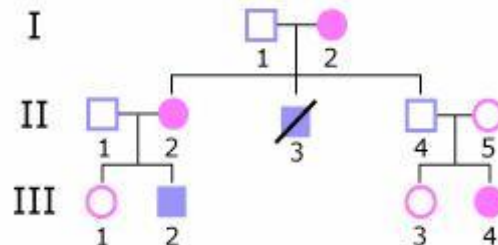
Caractéristiques

Dans une maladie à pénétrance incomplète, il peut y avoir des sauts de génération.

La transmission peut ressembler à une transmission autosomique récessive dans certaines familles.

Exemple 1 : Rétinoblastome

Plusieurs membres de la famille ci-dessous ont développé un rétinoblastome (tumeur embryonnaire de la rétine). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante dont la pénétrance est de 90%.



Analyse de l'arbre

Jérôme (II-3) est décédé de la maladie. Sa soeur est atteinte et a eu un fils malade. Son frère est sain mais a eu une fille atteinte; il est donc porteur obligatoire de l'allèle pathologique.

On note un saut de génération bien que l'allèle pathologique soit présent à toutes les générations.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète.

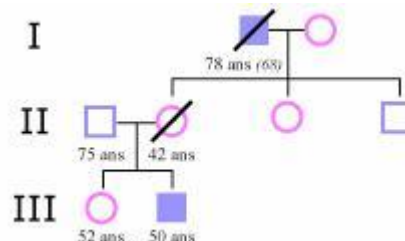
Risques pour la descendance

Chaque individu porteur de l'allèle pathologique (malade ou non) a un risque de 50% de transmettre cet allèle à chaque nouvelle grossesse.

Mais seuls 90% des porteurs de l'allèle muté seront malades.

Exemple 2 : Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neuro-dégénérative dont la pénétrance dépend de l'âge des hétérozygotes. A la naissance, la pénétrance est nulle; elle est de 50% environ à 40 ans, et est totale à 70 ans.



Analyse de l'arbre

Dans cette famille, le père (I-1) est mort à 78 ans après avoir débuté sa maladie à 68 ans. Son petit-fils (III-2) est atteint à l'âge de 50 ans. Sa fille (II-2) est décédée accidentellement à l'âge de 42 ans. Du fait de l'apparition tardive de la maladie elle n'a pas développé de signes cliniques, mais elle portait l'allèle muté puisqu'elle l'a transmis à son fils.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète.

Risques pour la descendance

Chaque individu porteur de l'allèle pathologique a un risque de 50% de le transmettre à un enfant, et la maladie en même temps.

Particularité : Expressivité variable

Définition

Dans une même famille, des personnes ayant hérité de la même mutation peuvent parfois présenter des symptômes cliniques différents, touchant éventuellement des organes ou des tissus différents. On dit alors que la maladie a une expressivité variable. Ce phénomène est surtout observable dans les maladies dominantes.

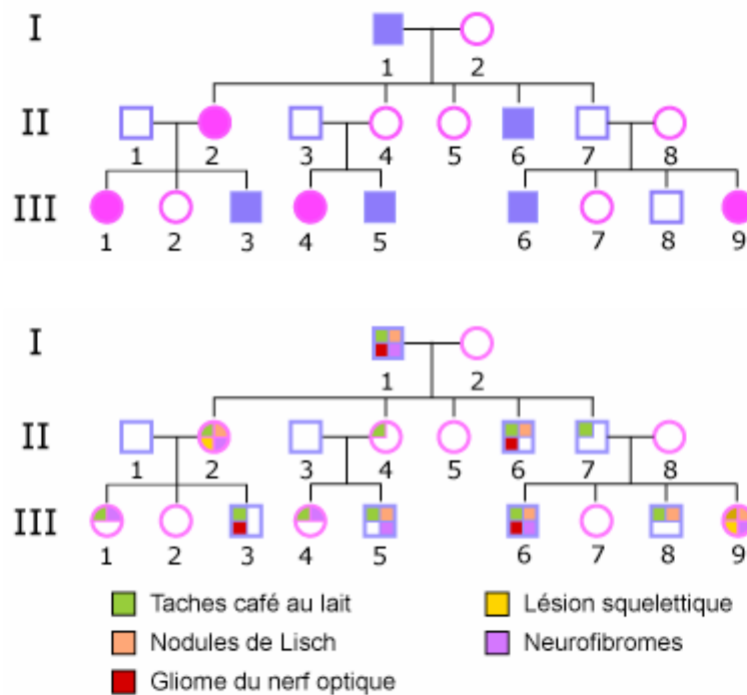
La pénétrance incomplète est une des formes possibles de l'expressivité variable, correspondant à un génotype à risque où la maladie serait sans signes cliniques observables.

Caractéristiques

Certains porteurs de l'allèle muté peuvent n'avoir que des signes bénins. Ils ne sont pas considérés comme cliniquement malades et la transmission semble alors sauter une génération.

Exemple 1 : Neurofibromatose

La neurofibromatose est une maladie dont les signes cliniques sont de nature et de gravité variables. Presque tous les patients présentent des taches cutanées café au lait. Associées à ces taches, les patients présentent selon les cas des tumeurs de la peau bénignes (nodules de Lisch), des tumeurs des nerfs (neurofibromes, gliome du nerf optique) et des malformations du squelette.



Analyse de l'arbre

Dans cette famille, le père (I-1) a transmis l'allèle muté à 4 de ses 5 enfants alors que deux seulement semblent atteints. Sa fille (II-4) et son fils (II-7) ont "transmis" la maladie à leur descendance bien qu'ils ne présentent que des symptômes bénins. La maladie semble ainsi sauter une génération.

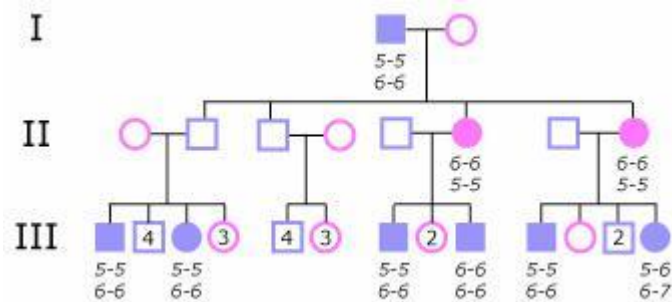
Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec expressivité variable de la maladie.

Risques pour la descendance

Chaque individu porteur de l'allèle pathologique a un risque de 50% de le transmettre et avec lui de "transmettre" la maladie quelle que soit la gravité de ses signes cliniques.

Exemple 2 : Polydactylie

La polydactylie est une anomalie héréditaire caractérisée par l'existence de doigts surnuméraires au niveau de la main ou d'orteils au niveau du pied. La polydactylie peut s'observer de manière isolée ou associée à certaines maladies.



Analyse de l'arbre

Dans cette famille, le père (I-1) a 5 doigts à chaque main mais 6 orteils à chaque pied. Ses deux filles sont nées avec un doigt surnuméraire à chaque main mais avec 5 orteils à chaque pied. Son fils aîné semble normal mais il a eu des enfants atteints de polydactylie. On observe encore plus nettement la variabilité d'expression à la troisième génération de la famille représentée ci-dessus.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec expressivité variable de la maladie, et même avec pénétrance incomplète du fait de l'absence d'atteinte chez (II-2).

Risques pour la descendance

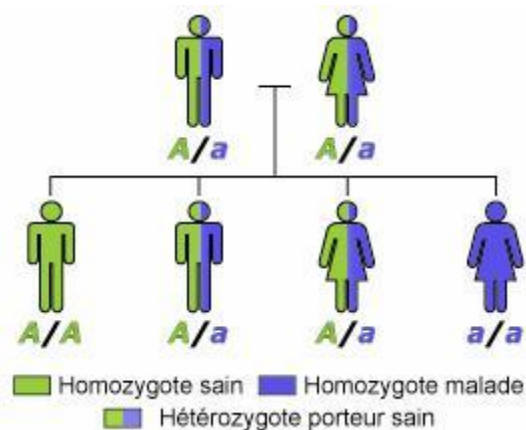
Chacun des individus porteurs de l'allèle pathologique a un risque de 50% d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle grossesse mais, à cause de la variabilité d'expression, on ne peut prédire quel sera le type d'anomalie.

Maladies autosomiques récessives

Cas général

Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause.



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Caractéristiques

Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations, car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (A/a).

Un couple à risque est formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes (A/a). Il a, à chaque grossesse :

- f* un risque de 25% d'avoir un enfant atteint (homozygote a/a).
- f* une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote A/a) qui peut avoir un enfant atteint si, et seulement si, son conjoint est lui-même porteur sain (avec un risque de 1/4).
- f* une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant sain (homozygote A/A) qui ne peut pas avoir d'enfant atteint.

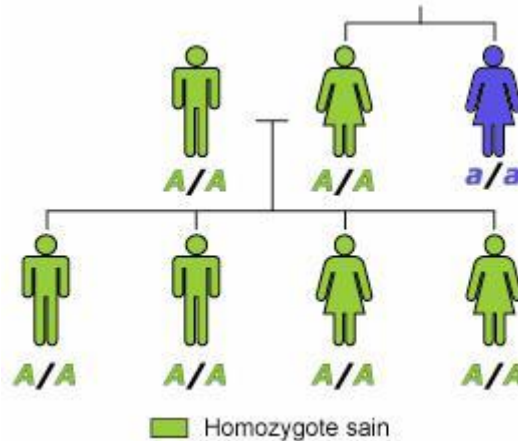
Un sujet malade qui se marie à un sujet normal donne habituellement naissance à des enfants normaux car les porteurs sains (A/a) sont beaucoup plus rares que les individus sains homozygotes (A/A).

La maladie, du fait de la faible dimension des familles humaines, peut ne toucher qu'une personne dans une famille. Le cas isolé ne signifie donc pas nécessairement cas *de novo* (mutation survenue dans la lignée germinale de l'un des parents).

Risques de transmission:**Pour les individus sains de la fratrie:**

Homozygote sain / Homozygote sain

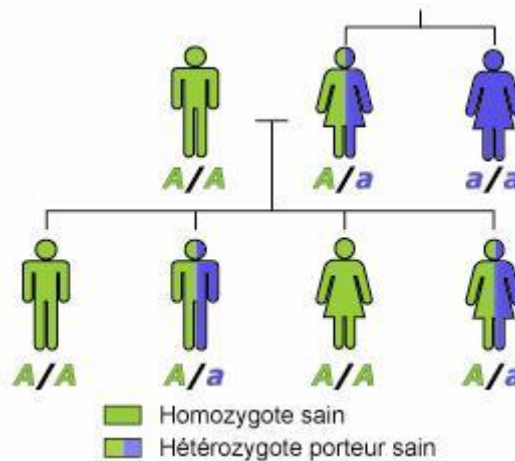
Pour les frères et soeurs **homozygotes sains** d'un sujet malade
(situation qui concerne un tiers des frères ou soeurs non malades) ...



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0%.

Hétérozygote / Homozygote sain

Pour les frères et soeurs **hétérozygotes sains** d'un enfant malade (situation qui concerne les deux tiers des frères et soeurs non malades) avec un conjoint **homozygote sain** ...



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0%

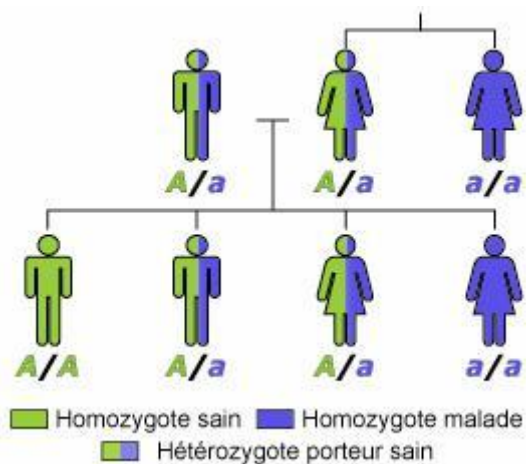
Cependant :

Un enfant sur deux, fille ou garçon, sera homozygote sain et n'aura aucun risque d'avoir un enfant atteint puisqu'il transmettra un allèle normal.

L'autre moitié des enfants, filles ou garçons, sera hétérozygote, porteur sain, et aura un risque d'avoir des enfants atteints que si son conjoint est lui-même porteur sain, le risque étant alors égal à 1/4.

Hétérozygote / Hétérozygote

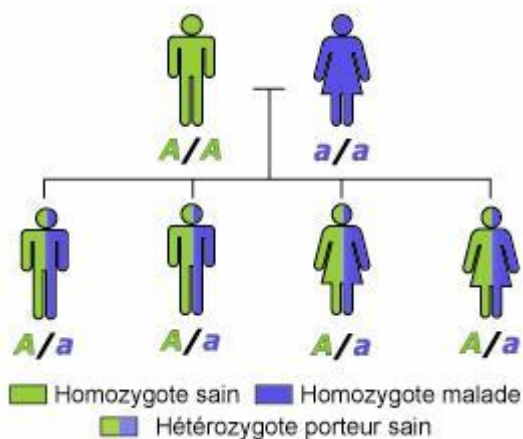
Pour les frères et soeurs hétérozygotes sains d'un sujet malade (situation qui concerne les deux tiers des frères et soeurs non malades) mais avec un conjoint également hétérozygote sain ...



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Pour les individus malades :Homozygote malade / Homozygote sain

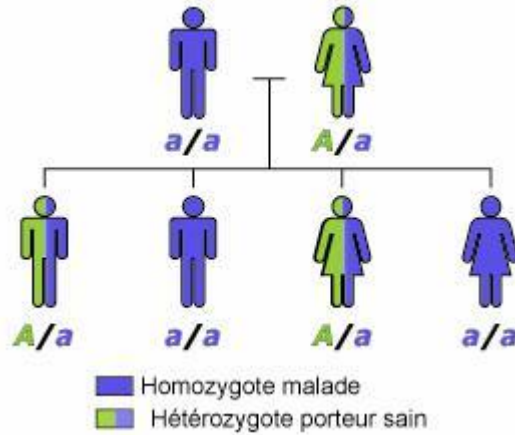
Le plus souvent, un individu malade épouse un homozygote sain.



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0% :
Aucun enfant ne sera malade, ils seront tous hétérozygotes, porteurs sains.

Homozygote malade / Hétérozygote

Plus rarement, un individu malade épouse un hétérozygote sain.



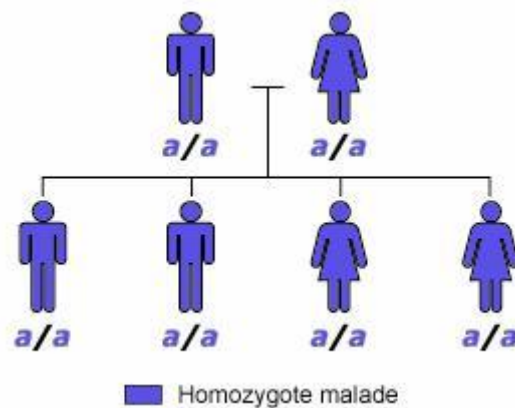
A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Les autres enfants seront sains mais tous porteurs de l'allèle responsable de la maladie et donc susceptibles de la "transmettre", si son conjoint est lui-même porteur sain.

Ce type d'union pourrait être confondu avec le mode de transmission autosomique dominant.

Homozygote malade / Homozygote malade

L'union de deux sujets malades est exceptionnelle mais possible (rencontre dans les associations, structures spécialisées, etc.).



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 100%.

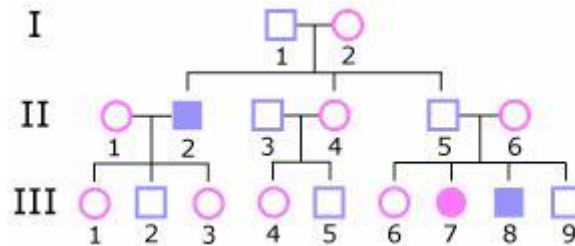
voir exceptions dans "Particularités : Hétérogénéité génétique"

Exemple : Mucoviscidose

Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe (un nouveau-né sur 3 000 environ).

Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.

Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2), aussi bien pour la mucoviscidose que pour toutes les autres maladies récessives qui sont plus rares qu'elle.

**Analyse de l'arbre**

Aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Les hommes et les femmes sont également atteints.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.

Risques pour la descendance

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote malade (a/a) ou pour une personne apparenté sain hétérozygote (A/a) dépend du statut de son conjoint.

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote saine (A/A) est nul.

Particularité : Fréquence des hétérozygotes, porteurs sains

S'il s'agit d'une maladie congénitale, la fréquence d'une maladie peut être donnée par sa **prévalence à la naissance** c'est à dire le nombre de naissances d'enfants malades par rapport au nombre total de naissances. Sinon, la fréquence d'une maladie est donnée par son taux d'**incidence**, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas rapportés à la population sur une période donnée (en général un an).

Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive dépend du risque pour chaque conjoint d'être hétérozygote, ce qui est lié à la fréquence des hétérozygotes dans la population (ou dans la famille s'il s'agit d'apparentés de malade).

Fréquence des hétérozygotes parmi la population générale

Sauf le cas des unions entre apparentés, les unions entre non apparentés sont aléatoires pour la plupart des gènes, notamment ceux impliqués dans les maladies mendéliennes.

- Si on désigne par f la fréquence des porteurs sains hétérozygotes (A/a), dans la population,
- Si on désigne par $(1 - f)$ celle des homozygotes (A/A),
- Si on néglige la fréquence très faible des individus malades (qui souvent ne peuvent avoir de descendance). La fréquence des couples à risque est égale à f^2 .

La fréquence de la maladie, c'est à dire des individus atteints est désignée par R (prévalence ou incidence de la maladie) et est égale à la fréquence f^2 des couples à risque multipliée par le risque $1/4$.

De l'équation $R = f^2/4$, on tire que $f = 2 \times \sqrt{R}$.

Dans le cas de la mucoviscidose, il y a un enfant atteint sur 2500 ($R = 1/2500$) et $f = 1/25 = 4\%$

Loi de Hardy-Weinberg

Si on considère, dans une population, un gène pour lequel existent deux allèles A et a , dont les fréquences respectives sont p et q ($p + q = 1$), le modèle de Hardy-Weinberg prévoit que les trois génotypes possibles A/A , A/a et a/a ont respectivement les fréquences p^2 , $2pq$ et q^2 .

Ce modèle suppose (voir module "Les différences génétiques entre populations") un certain nombre d'hypothèses dont l'union aléatoire des conjoints, acceptable pour la plupart des gènes du génome et dans les populations où les mariages "consanguins" ne sont pas recherchés (voir module "Effets de la consanguinité").

Chez les hommes, comme chez les femmes, les fréquences des allèles A et a seront respectivement égales à p et q (fréquence de l'homozygote plus demi fréquence des hétérozygotes), de sorte que il y a pA et qa spermatozoïdes qui vont rencontrer au hasard pA et qa ovules, comme le montre le tableau ci-dessous.

♀ \ ♂	pA	qa
pA	$p^2 AA$	$pq Aa$
qa	$pq Aa$	$q^2 aa$

A la génération suivante, les fréquences des génotypes seront bien égales à :

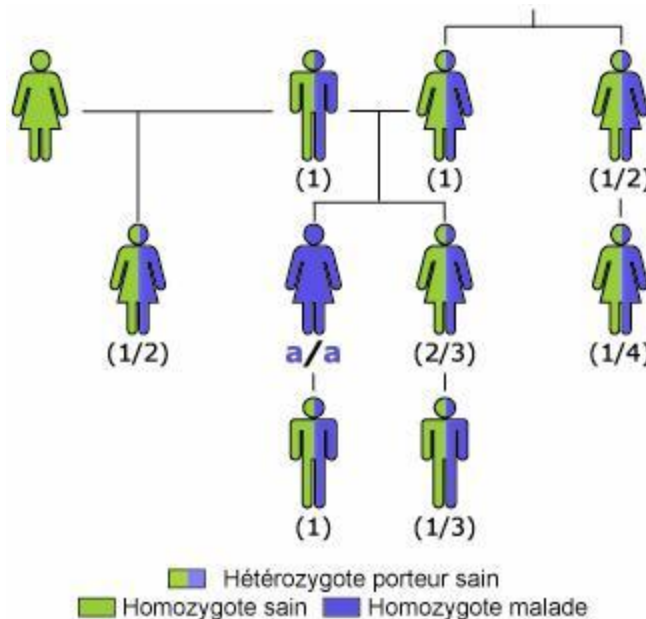
- p^2 pour A/A ,
- $2pq$ pour A/a et
- q^2 pour a/a .

Dans une maladie récessive, on peut distinguer les individus malades (a/a) et les individus sains (A/A ou A/a).

La fréquence R des individus malades permet donc de calculer la fréquence de l'allèle pathologique à travers la relation $R = q^2$. La fréquence de l'allèle a est donc $q = \sqrt{R}$.

La fréquence des porteurs sains est égale à $2pq$, soit $2q(1-q)$, soit $2q$ si q est petit; on retrouve bien le résultat du calcul fait à la page précédente à savoir que la fréquence des porteurs sains est égale à deux fois la racine carrée de la fréquences des enfants atteints.

Fréquence des hétérozygotes parmi les apparentés de sujet malade



Probabilité pour les différents apparentés d'un malade (a/a) d'être porteur sain d'un de ses deux allèles mutés (hétérozygote A/a).

- Parents = 1
- Enfants = 1
- Frères et soeurs sains = $2/3$ (ils ont une chance sur trois d'être homozygote sain, A/A).
- Neveux et nièces = $1/3$
- Oncles et tantes = $1/2$
- Cousins et cousines = $1/4$
- Demi-frères ou demi-soeurs = $1/2$

Cas des mariages entre apparentés (Consanguinité)

On appelle consanguins les enfants résultant d'unions entre apparentés (individus qui ont au moins un ancêtre commun).

L'une des conséquences fréquentes des mariages entre apparentés est de favoriser, chez les enfants consanguins, la réunion de deux allèles pathologiques venant d'un ancêtre commun et responsable d'une maladie récessive.

Si, dans une même famille, un ancêtre est porteur d'un allèle pathologique récessif, et que cet allèle est transmis à ses descendants de génération en génération, une union entre apparentés dans cette famille peut conduire à un couple à risque si les deux conjoints ont reçu cet allèle. Ce couple pourra donner naissance à un enfant consanguin atteint avec un risque de 1/4.

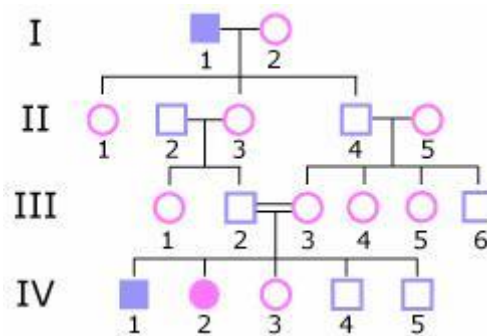
Le risque est d'autant plus grand que les conjoints sont plus proches parents, c'est à dire que l'ancêtre commun est moins éloigné. Plus la maladie est rare, plus l'accroissement du risque dû à la consanguinité est accru.

Dans une population où une fraction des mariages concerne des apparentés, on observe, du fait de la consanguinité, un accroissement de la fréquence des enfants atteints de maladie récessive. Mais on montre que cette consanguinité n'affecte pas la fréquence des gènes mutés, elle favorise seulement leur présence en double exemplaire chez les enfants consanguins.

>>>> voir module "Effets de la consanguinité"

Exemple : Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth sont caractérisées par une atrophie musculaire et une neuropathie sensitive progressive touchant les extrémités des membres. Le gène *GDAP1* responsable d'une forme démyélinisante de type 4 A se transmet selon le mode autosomique récessif.



Analyse de l'arbre

Claude (III-2) et Nicole (III-3) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes (ayant reçu chacun un allèle muté de leur grand-père et qu'ils ont "transmis" cette maladie neuromusculaire à 2 de leurs 5 enfants.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.

Risques pour la descendance

La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif selon des règles identiques à celles qui s'appliquent aux couples non apparentés.

La consanguinité ne modifie pas la fréquence des hétérozygotes parmi les apparentés de malade.

Exemples de calcul de risques : Phénylcétonurie

Rappel

Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint =
 probabilité que le premier conjoint soit hétérozygote porteur sain (f)
 x probabilité que l'autre conjoint soit hétérozygote porteur sain (f)
 x 1/4 (probabilité que chacun d'eux transmette l'allèle pathologique).

Cas 1 : Union de deux sujets non apparentés

Dominique et Carole n'ont aucun lien de parenté mais ils viennent de donner naissance à une fille atteinte de phénylcétonurie.

On sait que dans la population générale caucasienne, la prévalence à la naissance est de 1/10 000 (un enfant sur 10 000 naît avec la phénylcétonurie).

La fréquence des porteurs sains est donc égale à :

$$f = 2 \times \sqrt{R} = 2 \times 0,01 = 0,02$$

Chaque parent a un risque de 2% d'être hétérozygote et un risque de 50% de transmettre l'allèle pathologique.

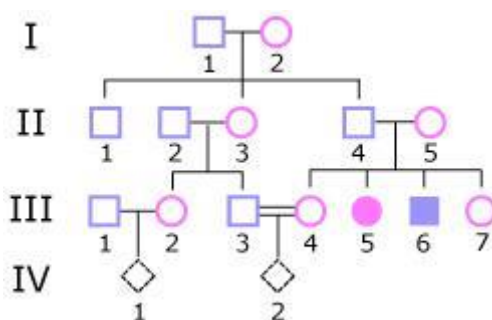
Dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint est de :

$$0,02 \times 0,02 \times 0,25 = 0,0001.$$

Ce risque correspond bien à la fréquence de la maladie (prévalence à la naissance), observée pour une population définie.

Cas 2 : Union d'un apparenté de malade avec un non apparenté

Dans la famille Lambert, représentée ci-dessous, deux individus sont atteints de phénylcétonurie. Alfred (III-1) et Magali (III-2) ne sont pas atteints, mais comme un cousin et une cousine de Magali sont malades, ils veulent savoir le risque qu'ils ont de donner naissance à un enfant malade.



On ne connaît aucun cas de phénylcétonurie dans la famille d'Alfred. Comme nous avons vu que, dans la population générale, la fréquence des hétérozygotes est de 2%.

Alfred a un risque d'être hétérozygote = 0,02.

Comme elle est la cousine d'enfants malades,

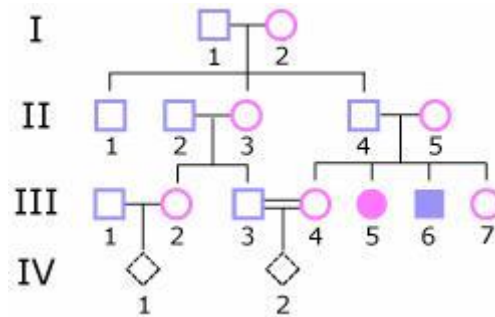
Magali a un risque d'être hétérozygote = 0,25.

Dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint est de :

$$0,02 \times 0,25 \times 0,25 = 0,0012.$$

Cas 3 : Union de deux apparentés de malade

Dans la famille Lambert, représentée ci-dessous, deux individus sont atteints de phénylcétonurie. Alain (III-3) et Mélanie (III-4) ne sont pas malades, mais comme ils sont cousins et qu'un frère et une soeur de Mélanie sont atteints, ils veulent connaître le risque que leur enfant soit également malade.



Comme il est le cousin d'enfants malades,
Alain a un risque d'être hétérozygote = 0,25.

Comme elle est la soeur d'enfants malades,
Mélanie a un risque d'être hétérozygote = 0,66.

Dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint est de :

$$0,25 \times 0,66 \times 0,25 = 0,0412.$$

Comparaison des trois cas

- Dominique et Carole en se mariant au hasard dans la population ont un risque d'avoir un enfant atteint de phénylcétonurie de **0,0001**.
- Magali, la cousine saine de sujets atteints, en se mariant au hasard dans la population, a un risque = **0,0012** que son enfant soit malade, soit un risque 12 fois plus élevé.
- Les apparentés d'un malade ont donc un risque accru de "transmettre" la phénylcétonurie.
- Alain, le cousin sain de sujets atteints, en épousant sa cousine Mélanie, la soeur saine de sujets atteints, a un risque = **0,0412** que son enfant soit malade. En choisissant d'épouser sa cousine plutôt qu'un individu pris au hasard, Alain multiplie donc encore par 34 le risque d'avoir un enfant atteint de phénylcétonurie.

Les augmentations de risque sont d'autant plus fortes que la maladie est rare et que la parenté est forte. Mais il faut rappeler que l'accroissement d'un risque faible représente toujours un risque faible et que les ancêtres communs ne peuvent être porteurs de tous les allèles pathologiques du génome.

Particularité : Pseudodominance

Définition

Pour certains traits récessifs fréquents, on peut avoir l'impression que la transmission se fait selon un mode dominant. On parle de pseudodominance. Elle est due à la fréquence importante des hétérozygotes dans la population, qui fait que la maladie est présente à toutes les générations.

Cependant, pour les maladies récessives, les porteurs sains hétérozygotes sont trop rares pour observer une pseudodominance.

Facteurs exceptionnels favorisant l'observation de la pseudodominance.

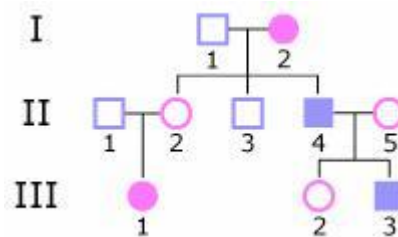
Il peut exister une fréquence élevée de porteurs sains hétérozygotes dans certaines populations. Ainsi, la drépanocytose est fréquente en Afrique car les sujets hétérozygotes ont été sélectionnés naturellement puisqu'ils résistent mieux au paludisme.

La pseudodominance s'observe, parfois, en cas de mariages entre apparentés.

Un couple formé par un individu malade homozygote (a/a) et un porteur sain hétérozygote (A/a), a un risque de donner naissance à un enfant atteint qui est de $1/2$ (ce qui correspond au risque de transmission des maladies dominantes).

Exemple : Drépanocytose en Afrique de l'est

Plusieurs membres de la famille suivante sont atteints de drépanocytose, une maladie hémolytique chronique qui se transmet selon le mode autosomique récessif.



Analyse de l'arbre

Au premier regard sur cet arbre, la maladie peut sembler se "transmettre" de façon autosomique dominante, car il y a des personnes malades à toutes les générations (transmission verticale). Cependant, la maladie se transmet bien de façon récessive. C'est la fréquence élevée des porteurs hétérozygotes (20% au Kenya) qui est à l'origine de la pseudodominance.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif avec pseudodominance.

Risques pour la descendance

Le risque d'être hétérozygote pour un apparenté de sujet malade est inchangé mais la probabilité de rencontrer un hétérozygote en se mariant au hasard dans la population est élevé.

Particularité : Hétérogénéité génétique

Définition

La plupart des maladies ont été définies sur des critères symptomatiques. Leur étude génétique a montré que les patients atteints étaient affectés dans un gène.

Puis, des études ultérieures, notamment de biologie moléculaire, on pu conduire à deux types d'observations.

Une hétérogénéité intragénique (parfois nommée intralocus) qui correspond à l'existence pour un même gène, de plusieurs allèles mutés différents (sites différents ou altérations différentes) mais ayant la même conséquence pathologique.

Un individu porteur de deux allèles pathologiques différents du même gène est évidemment atteint il est parfois désigné sous le terme d'hétérozygote composite.

Une hétérogénéité intergénique (parfois nommée interlocus) qui correspond au fait que des mutations dans des gènes différents peuvent conduire à la même maladie.

Dans ces conditions, deux individus atteints de la même maladie peuvent être affectés dans des gènes différents (chacun dans un seul), mais ils peuvent aussi être affectés dans le même gène.

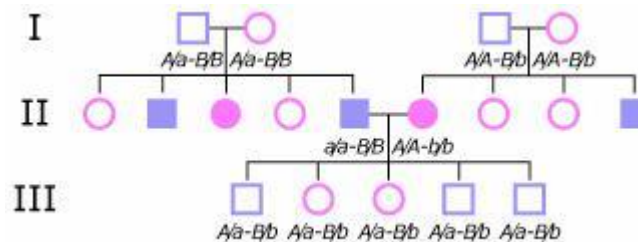
On dit alors que la maladie est monofactorielle (car un seul gène est en jeu chez chaque porteur) mais hétérogène (car ce n'est pas forcément le même d'un patient à l'autre).

Exemple : Surdités

Dans la famille Picard, le syndrome de Usher de type IB se transmet selon le mode autosomique récessif. Le gène impliqué dans cette surdité code pour la myosine 7A.

Dans la famille Laville, deux individus sont atteints de la forme de surdité DFNB1 due à une mutation dans le gène de la connexine 26.

Philippe Picard (II-5) a épousé Sandrine Laville (II-6). Aucun de leurs 5 enfants n'est sourd.



Analyse de l'arbre

Chacun des enfants reçoit de son père un allèle muté pour le gène de la myosine 7A et un allèle normal pour le gène de la connexine 26, et de sa mère un allèle normal pour le gène de la myosine 7A et un allèle muté pour le gène de la connexine 26. Chaque enfant hérite donc d'un allèle normal pour chacun des gènes et ne sera pas atteint de surdité.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif pour chacun des deux gènes.

Risques pour la descendance

Chacun des enfants est hétérozygote, porteur sain pour chacun des deux gènes et pourra éventuellement avoir des enfants atteints si et seulement si son conjoint est porteur sain pour l'un ou l'autre de ces deux gènes, c'est à dire Aa ou Bb.

Maladies dominantes liées à l'X

Cas général

Particularités de l'hérédité liée au chromosome X

Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont hémizygotes et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.

Par contre, les femmes possèdent deux chromosome X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.

Conséquence pour les maladies liées à un gène du chromosome X

La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin :

- Soit le gène est muté : ils sont atteints,
- Soit le gène est normal : ils sont sains.

La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose que chez les individus de sexe féminin :

- **Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante,**
- Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

Caractéristiques

Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie. Mais en général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons hémizygotes.

Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes.

La transmission est verticale (si la maladie est compatible avec la fécondité, il y a des malades à toutes les générations).

Elle diffère de l'hérédité autosomique dominante car il n'y a jamais de transmission père-fils.

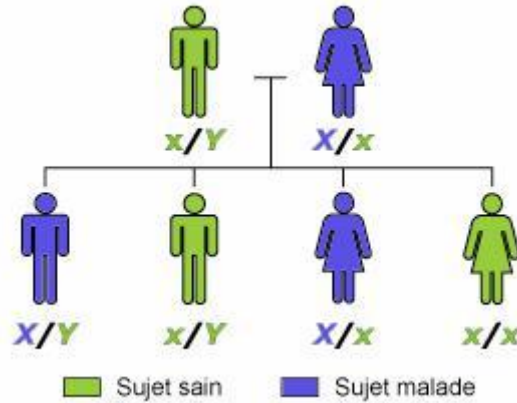
Comme pour l'hérédité autosomique dominante, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité peut être variable

Risques de transmission

La transmission des maladies dominantes liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère:

Cas d'une mère malade et d'un père sain

Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère et d'être atteint puisque la maladie est dominante. Le père en donnant, soit X, soit Y, déterminera le sexe de l'enfant. La moitié des filles et la moitié des garçons seront donc malades.



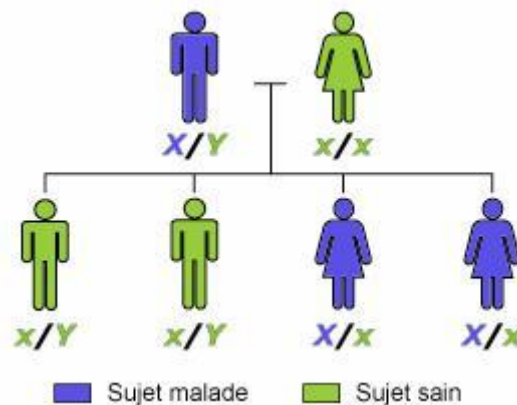
A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit malade est de 50%

Cas d'un père malade et d'une mère saine

Toutes les filles d'un homme malade reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle pathologique. Etant hétérozygotes elles seront donc malades et pourront "transmettre" la maladie à leurs enfants.

Aucun des fils d'un homme malade n'est atteint car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie. Ces garçons n'auront donc aucun risque de "transmettre" la maladie à leur descendance.



A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 0%
- qu'une fille soit malade est de 100%

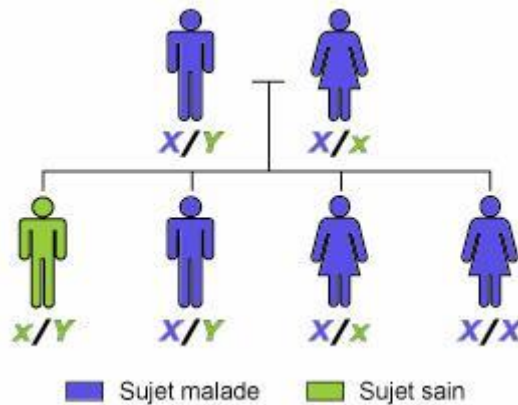
Cas d'un père malade et d'une mère malade

Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère.

Chacun des enfants d'un homme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de son père.

Toutes les filles auront donc obligatoirement un chromosome X défectueux et seront malades.

Celles qui auront reçu deux exemplaires du chromosome muté "transmettront" la maladie à tous leurs enfants (en supposant que l'homozygotie n'est pas létale).

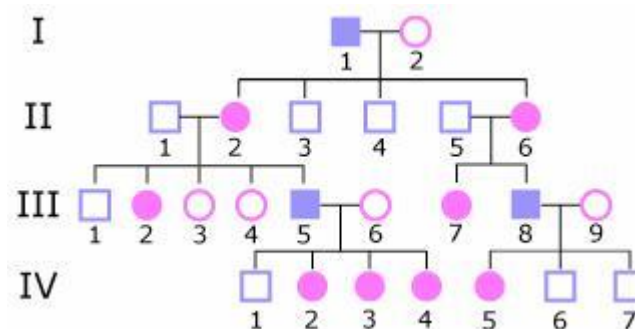


A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit malade est de 100%

Exemple : Rachitisme vitamino-dépendant

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de rachitisme vitamino-résistant, une maladie qui se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses.

**Analyse de l'arbre**

On constate que toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, mais qu'il n'y a pas de transmission père-fils.

Par contre, tous les enfants d'une femme atteinte ne sont pas malades. Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes atteints.

Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X.

Risques pour la descendance

Les hommes atteints "transmettront" la maladie à toutes leurs filles mais à aucun de leurs garçons.

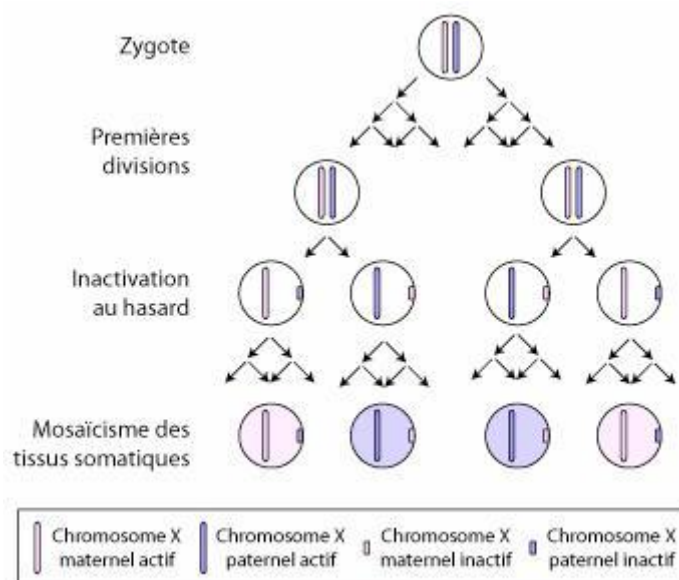
A chaque grossesse d'une mère atteinte, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%.

Les enfants sains ne "transmettent" pas la maladie.

Particularité : Mosaïcisme lié à l'inactivation d'un X chez les femmes

Définition

Dans chaque cellule d'une femme, l'un des deux chromosomes X est en partie inactivé. Cette inactivation a lieu aléatoirement dans chacune des cellules très tôt au cours du développement. Chaque femme a donc des cellules dans lesquelles l'X d'origine paternelle est inactivé et des cellules dans lesquelles l'X d'origine maternelle est inactivé. Le mosaïcisme dans ce cas n'affecte que le chromosome X. Les autres chromosomes sont identiques dans les deux types cellulaires.



Mécanisme d'inactivation du chromosome X qui génère une mosaïque cellulaire pour le chromosome X

Au stade précoce représenté sur ce schéma, la proportion chromosome X maternel actif est de 1 / 2. Mais au cours du développement, les proportions "chromosome X maternel actif / chromosome X paternel actif" seront variables d'un tissu ou d'un organe à l'autre.

Caractéristiques

- Si chez une femme hétérozygote, l'inactivation touche le X porteur du gène normal, la cellule n'exprimera que le gène muté.
- Si l'inactivation touche le X porteur du gène muté, la cellule exprimera le gène normal.

Les femmes hétérozygotes pour le gène impliqué dans une maladie dominante liée à l'X sont plus ou moins atteintes selon que le X porteur de l'allèle qui donne la maladie est inactivé dans un grand nombre de cellules ou non. Elles peuvent avoir une partie seulement de leur organisme affecté par une maladie, ou présenter des manifestations faibles de la maladie.

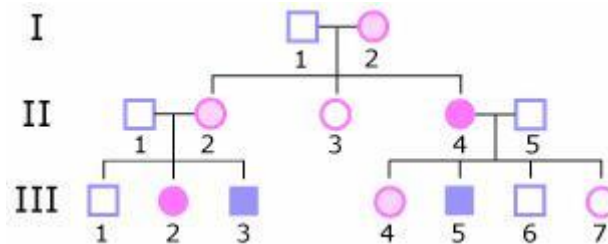
Selon que le ou les tissus affectés par la maladie présentent un taux élevé de cellules ayant inactivé le X porteur du gène normal, ou de cellules ayant inactivé le X porteur du gène pathologique, la maladie sera très grave ou moins grave. A la limite, dans certaines maladies, quand le taux de cellules ayant inactivé le X porteur du gène muté est très élevé, les femmes hétérozygotes sont peu, voire non atteintes.

Particularités

Quelques gènes échappent à l'inactivation du chromosome X.

Exemple : Déficit en ornithine carbamyl transférase

Le déficit en ornithine carbamyl transférase est un déficit enzymatique très fréquent, transmis sur le mode dominant lié à l'X. Le déficit enzymatique complet s'exprime toujours chez les garçons par un coma néonatal. Chez les filles, la gravité de la maladie est variable en fonction du degré d'inactivation de l'X muté, les symptômes allant de vomissements chroniques à des anomalies psychiatriques.



Analyse de l'arbre

Sur cet arbre, les filles faiblement atteintes (I-2, II-2 et III-4) ont été représentées par un symbole de couleur plus claire que les filles souffrant de symptômes graves (II-4 et III-2). La transmission est verticale et il n'y a pas de transmission père-fils.

Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X, avec mosaïcisme somatique du à l'inactivation de l'X.

Risques pour la descendance

Les mères malades auront la moitié de leurs enfants déficients.

Les garçons auront un déficit enzymatique complet alors que les filles seront atteintes à des degrés variables.

Les garçons atteints "transmettraient" la maladie à toutes leurs filles, si ils ne mourraient pas à la naissance.

Particularité : Létalité pour les fœtus de sexe masculin

Définition

Pour quelques maladies dominantes liées à l'X, l'absence d'un allèle normal est létal avant la naissance. Le développement du fœtus exige la protéine fonctionnelle que le gène muté ne peut fournir.

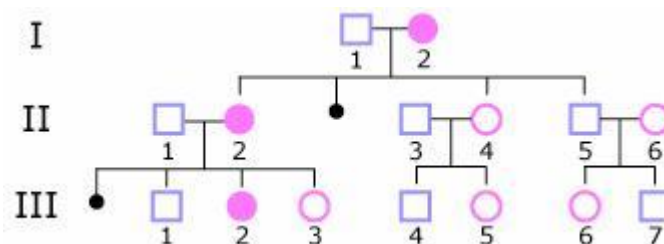
Caractéristiques

Pour cette raison, il n'y a aucune naissance de garçon atteint, et la maladie affecte seulement les femmes, qui ont un risque de 50% de la transmettre à chacune de leurs filles mais ne peuvent la transmettre à aucun de leurs fils.

Il y a théoriquement moitié moins de naissances de garçons et plus de fausses couches dans ces familles, mais la taille des fratries humaines permet rarement de le mettre en évidence.

Exemple : Syndrome Incontinentia Pigmenti

Dans la famille suivante, plusieurs femmes sont atteintes du syndrome Incontinentia Pigmenti, qui se transmet selon le mode de transmission lié à l'X dominant.



Analyse de l'arbre

On constate qu'il n'y a que des femmes qui sont malades. Il y a moins de garçons que de filles dans la descendance des femmes atteintes : le syndrome Incontinentia Pigmenti n'est donc pas viable pour les fœtus mâles.

Ces observations sont conformes au mode lié à l'X dominant avec létalité pour les fœtus de sexe masculin.

Risques pour la descendance

A chaque grossesse, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%. Cependant, aucun des garçons arrivant à terme ne sera atteint puisque la moitié des embryons de sexe masculin conduira à une fausse couche.

Maladies récessives liées à l'X

Cas général

Particularités de l'hérédité liée au chromosome X

Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont hémizygotés et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.

Par contre, les femmes possèdent deux chromosomes X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.

Conséquence pour les maladies liées à un gène du chromosome X

La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin :

- Soit le gène est muté : ils sont atteints,
- Soit le gène est normal : ils sont sains.

La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose que chez les individus de sexe féminin :

- Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante,
- Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

Caractéristiques

Les homozygotes pour l'allèle pathologique étant très rares dans le sexe féminin, les individus atteints sont essentiellement, voire exclusivement des hommes.

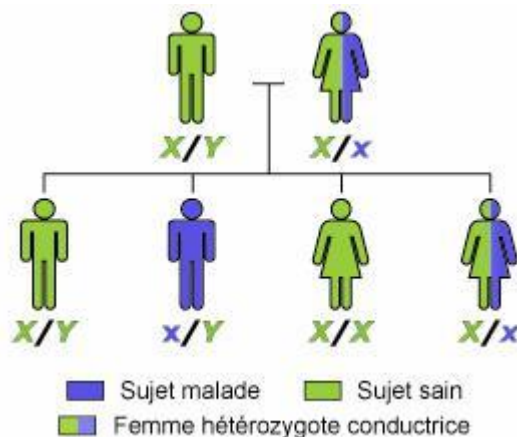
Risques de transmission

La transmission des maladies liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère :

Transmission par la mère

Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X portant l'allèle qui cause la maladie à chacun de ses enfants.

- Ses filles ont un risque de 50% d'être conductrices.
- Ses fils ont un risque de 50% d'être atteints.



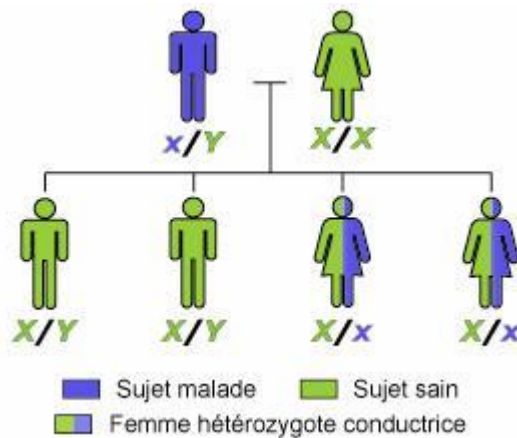
A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit conductrice est de 50%

Transmission par le père

Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices car elles reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle responsable de la maladie.

Aucun des fils d'un homme malade n'est malade, ni ne peut "transmettre" la maladie, car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie.



A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 0%
- qu'une fille soit conductrice est de 100%

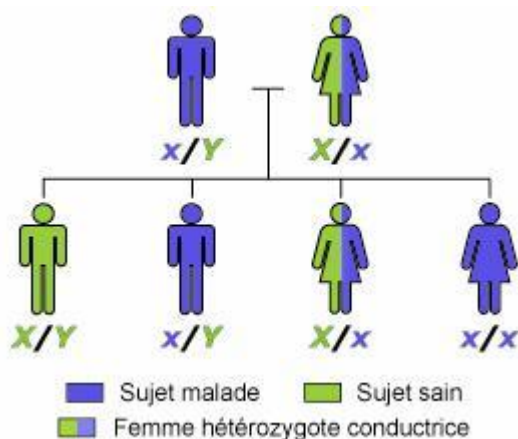
Cas d'un père malade et d'une mère conductrice

Chacune des filles d'un homme malade recevra obligatoirement le chromosome X muté de son père. Elle aura un risque 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère hétérozygote.

Toutes les filles auront donc obligatoirement un chromosome X muté.

Celles qui auront reçu deux exemplaires du chromosome muté seront malades (souvent très atteintes).

Tous les garçons auront un risque 1/2 d'être atteints en recevant le chromosome X muté de leur mère hétérozygote.

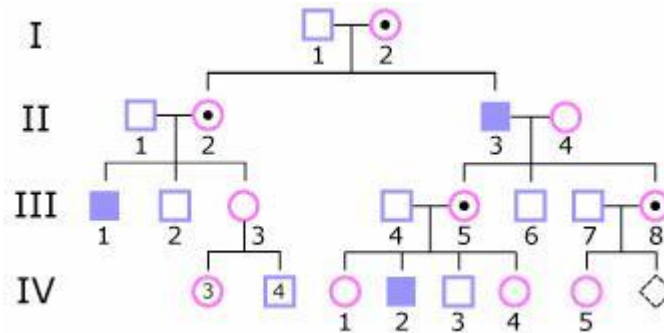


A chaque grossesse, le risque :

- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit malade est de 50%
- qu'une fille saine soit conductrice est de 100%

Exemple : Hémophilie

Quatre membres de la famille suivante sont atteints d'hémophilie, une maladie caractérisée par une absence de coagulation sanguine due à la mutation d'un gène codant pour un facteur de coagulation.

**Analyse de l'arbre**

Dans cette famille, on constate que seuls les hommes sont atteints. Il n'y a aucune transmission père-fils. Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.

La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades. Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices.

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X.

Risques pour la descendance

Un père malade ne "transmettra" la maladie à aucun de ses fils mais toutes ses filles seront conductrices.

Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X muté à chacun de ses enfants. Dans ce cas, la moitié des garçons seront malades et la moitié des filles seront conductrices.

Particularité : Consanguinité

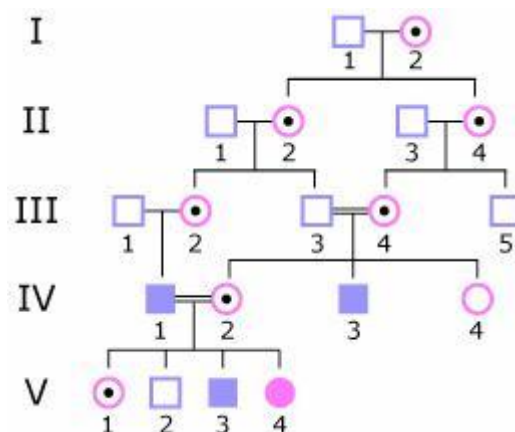
Les mariages entre apparentés donne des enfants consanguins, plus souvent homozygotes qu'un enfant non consanguin. Cela augmente le risque que les filles soient atteintes d'une maladie récessive liée à l'X.

La consanguinité peut être à l'origine de confusion dans le mode de transmission, par exemple par une "transmission" apparente d'un père à son fils (voir exemple ci-dessous).

Exemple : Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie qui associe des atteintes dermatologiques et cardiaques dues à un déficit en alpha-galactosidase A.

Pour plus d'informations sur la consanguinité, voir le module "Effets de la consanguinité".



Dans cette famille deux mariages entre cousins se sont produits et quatre individus sont atteints de la maladie de Fabry.

Analyse de l'arbre

L'examen de cet arbre donne à penser que Roger (IV-1) a "transmis" la maladie à Philippe (V-3), ce qui est absolument faux puisqu'il lui a transmis son Y et que son fils est atteint du fait qu'il est porteur, sur son X, de la mutation maternelle. Par contre, Martine (V-4) est atteinte car elle a hérité des deux mutations parentales.

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X.

Cependant, on pourrait penser qu'il s'agit d'une transmission autosomique dominante, si on n'étudiait cette maladie qu'à travers cette seule famille nucléaire (Roger sa femme et ses enfants).

Risques pour la descendance

Philippe n'aura que des enfants sains mais toutes ses filles seront conductrices.

Tous les fils de Martine seront malades ; toutes ses filles seront conductrices.

Pour plus de détails sur la consanguinité, voir le module "Effets de la consanguinité".

Cas particuliers

Maladies à anticipation

Définition

Il y a anticipation quand la maladie peut devenir de plus en plus sévère et/ou se manifester cliniquement de plus en plus tôt au fil des générations. Parmi les maladies à anticipation, les plus connues sont la dystrophie myotonique de Steinert et la maladie de Huntington.

Elles résultent de gènes porteurs de mutations particulières correspondant à une expansion d'un triplet de nucléotides. Il s'agit de l'expansion d'un segment d'ADN qui contient une répétition de 3 nucléotides (répétition de triplets) tels que CAGCAGCAGCAG...CAG.

Dans ces maladies, les individus sains ont un nombre variable de répétitions de triplets. Au delà d'un certain seuil, le trop grand nombre de répétitions provoque la maladie. Ce seuil varie selon les maladies. Pour certaines maladies, l'anticipation ne semble pas résulter d'un véritable processus biologique mais d'un biais de recensement.

Caractéristiques

Ce type de mutation est dit "instable" ou "dynamique" car le nombre de répétitions de triplets peut augmenter d'une génération à l'autre. Ainsi cette expansion va accroître le risque de développer la maladie et/ou d'être plus sévèrement atteint et/ou d'avoir des signes plus précoces.

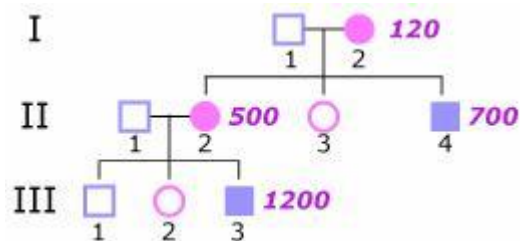
Quand un individu a un nombre de répétitions de triplets en dessous d'un certain seuil, il ne risque pas d'y avoir d'expansion à la génération suivante. Cependant, quand le nombre de répétitions atteint un stade de prémutation (nombre non pathologique mais instable de répétitions de triplets), il peut y avoir ou non une expansion à la génération suivante. Les individus qui portent une prémutation ne sont pas malades mais risquent de donner naissance à des enfants qui auront un nombre de répétitions de triplets au dessus du seuil pathologique tel qu'ils seront atteints.

Les maladies à répétition de triplets se "transmettent" principalement selon le mode autosomique dominant.

Exemple : Dystrophie Myotonique de Steinert

La dystrophie myotonique de Steinert est une maladie génétique autosomique dominante associant une dystrophie musculaire, une myotonie et des anomalies d'autres organes.

Cette maladie est due à la répétition d'un triplet CTG sur un gène du chromosome 19. Ce triplet, répété de 5 à 50 fois chez le sujet sain, est répété de 100 à plus de 2000 fois chez le sujet malade. Au fur et à mesure des générations, le nombre de répétitions augmente. Or, plus ce triplet est répété, plus la maladie est grave et précoce.



Analyse de l'arbre

Sur cet arbre généalogique on a noté le nombre de répétition de triplets chez les individus malades. La mère (II-2) est atteinte d'une forme légère diagnostiquée à 55 ans alors que son petit-fils (III-3) souffre d'une forme congénitale sévère.

Risques pour la descendance

La probabilité d'expansion du nombre de triplets dépend de la taille de la prémutation et du sexe du parent la transmettant. Par exemple, dans le cas de la dystrophie myotonique de Steinert, la répétition du nombre de triplets risque plus d'augmenter si elle est héritée de la mère.

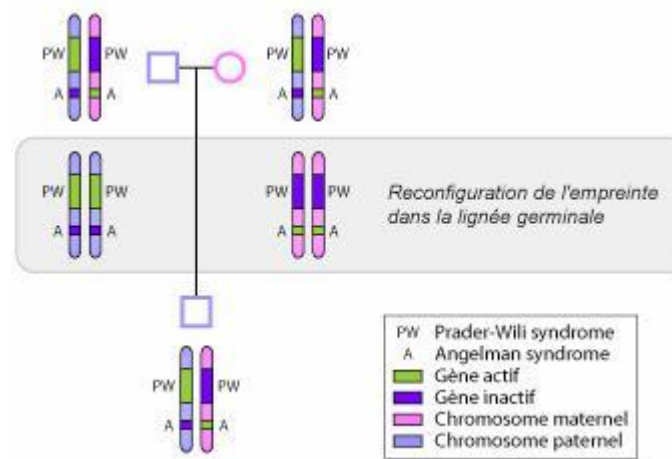
Empreinte parentale

Définition

L'empreinte parentale est une inactivation sélective de quelques gènes, durant la spermatogénèse ou l'ovogénèse, de sorte que le génome diploïde issu de la fécondation est fonctionnellement haploïde pour ces gènes (haploïdie fonctionnelle).

Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) paternelle, seul l'allèle maternel est exprimé. Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) maternelle, seul l'allèle paternel est exprimé.

L'empreinte a lieu au cours de la formation des cellules sexuelles. Elle est donc refaite avant chaque fécondation.



Exemple

Une région du chromosome 15, soumise à empreinte parentale, contient :

- le gène PW, impliqué dans le syndrome de Prader-Willi, soumis à empreinte maternelle. Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine paternelle.
- le gène A, impliqué dans le syndrome d'Angelman, soumis à empreinte paternelle. Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine maternelle.

Caractéristiques

L'empreinte parentale est caractérisée par une absence d'altération de la séquence des gènes et par une réversibilité à chaque génération.

Lorsqu'un homme transmet à ses enfants un gène soumis à empreinte paternelle, ce gène sera inactif quel que soit le sexe de cet enfant.

Si ce gène est transmis par son fils, il continuera à être inactif puisque soumis à nouveau à une empreinte paternelle.

Par contre, s'il est transmis par sa fille, il sera à nouveau actif puisque l'empreinte sera reconfigurée selon le sexe féminin.

Implications

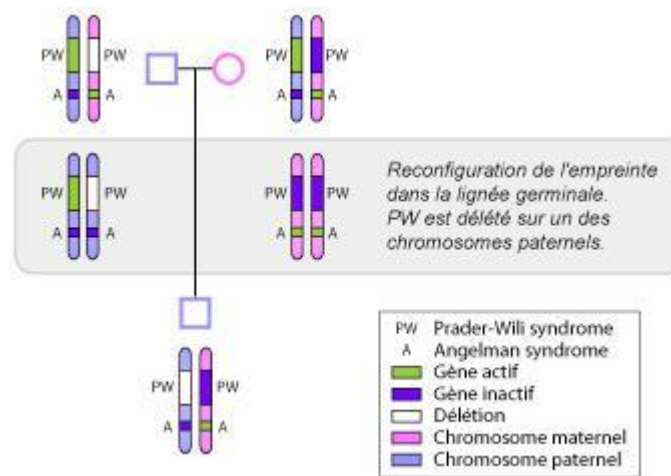
En raison de l'haploïdie fonctionnelle des régions soumises à empreinte, toute anomalie génétique qui empêchera la transcription de cet exemplaire unique entraînera la suppression totale de l'expression du gène concerné.

C'est pourquoi les maladies causées par un gène à empreinte maternelle sont transmises exclusivement par le père alors que les maladies causées par un gène à empreinte paternelle sont transmises exclusivement par la mère.

Le mode de transmission des phénotypes dépendant de gènes sous empreintes parentales est particulier car, bien qu'il soit autosomique, il dépend aussi du sexe.

Délétion d'un gène soumis à empreinte maternelle

Une délétion de la région PW du chromosome 15, soumise à empreinte maternelle, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère.

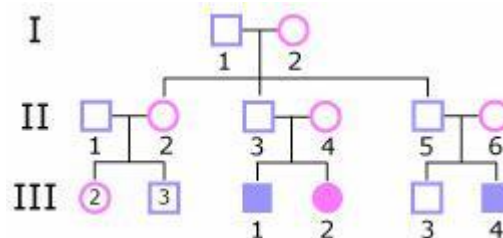


La délétion présente chez le père n'avait eu aucun effet car elle était apportée par le chromosome maternel sur lequel le gène PW, quand il existe, est inactivé.

Mais la même délétion est responsable, chez le fils, d'un syndrome de Prader-Willi, car elle est portée par le chromosome paternel qui est le seul supposé avoir un gène PW actif (inactivation du gène maternel).

Exemple : Syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie qui se manifeste notamment par une corpulence élevée, un appétit excessif et un retard de développement.



Analyse de l'arbre

Un père porteur de la délétion de la région du chromosome 15 impliquée dans le syndrome de Prader-Willi (II-3) a donné naissance à un garçon et une fille atteints de cette maladie.

Son frère (II-5) est également porteur de la délétion; un de ses deux fils est malade.

Sa soeur, par contre, n'a que des enfants sains puisqu'elle a transmis un gène à empreinte maternelle mais que son mari a transmis un gène actif.

Ces observations sont conformes au mode autosomique avec empreinte maternelle.

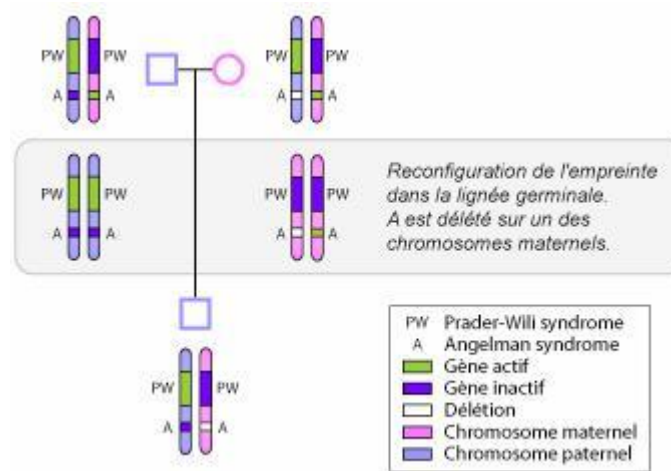
Risques pour la descendance

Tant que ce chromosome délété sera transmis à des filles, la délétion restera muette.

Pour les hommes porteurs de la délétion, à chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant atteint (fille ou garçon) est de 50%.

Délétion d'un gène soumis à empreinte paternelle

Une délétion de la région A du chromosome 15, soumise à empreinte paternelle, n'aura pas la même conséquence si elle est transmise par le père ou si elle est transmise par la mère.

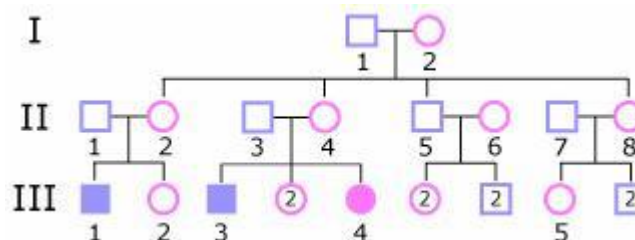


La délétion présente chez la mère n'avait eu aucun effet car elle était apportée par le chromosome paternel sur lequel le gène A, quand il existe, est inactivé.

Mais la même délétion est responsable, chez le fils, d'un syndrome d'Angelman, car elle est portée par le chromosome maternel qui est le seul supposé avoir un gène A actif (inactivation du gène paternel).

Exemple : Syndrome d'Angelman

Le syndrome d'Angelman se manifeste essentiellement par une déficience mentale, un retard du développement moteur, une absence de langage et un aspect joyeux du visage.



Analyse de l'arbre

Deux soeurs porteuses de la délétion de la région du chromosome 15 impliquée dans le syndrome d'Angelman (II-2 et II-4) ont la moitié de leurs enfants malades.

Leur frère (II-5) n'a que des enfants sains puisqu'il a transmis un gène à empreinte paternelle mais que son épouse a transmis un gène actif.

Leur plus jeune soeur (II-8), ayant hérité d'un chromosome maternel non délété (et donc actif), n'aura elle aussi, que des enfants sains.

Ces observations sont conformes au mode autosomique avec empreinte paternelle.

Risques pour la descendance

Tant que ce chromosome délété sera transmis à des garçons, la délétion restera muette.

Pour les femmes porteuses de la délétion, à chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant atteint (fille ou garçon) est de 50%.

Disomie uniparentale

Définition

Normalement chaque paire de chromosomes est composée d'un chromosome d'origine paternelle et d'un chromosome d'origine maternelle.

Exceptionnellement, les deux chromosomes d'une paire, peuvent être hérités d'un même parent. On parle alors de disomie uniparentale.

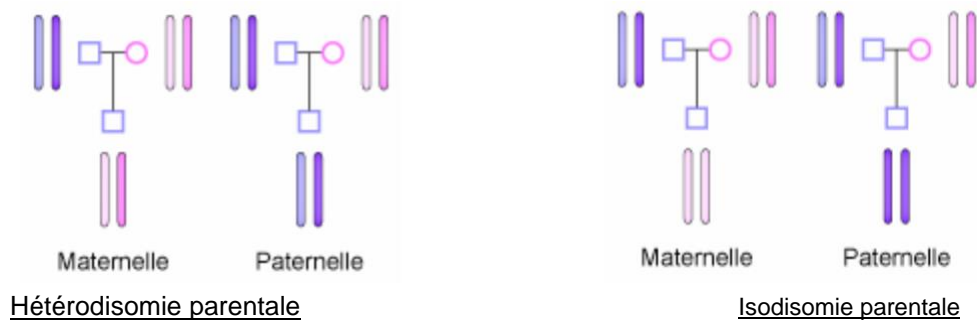
La disomie peut être constituée par la présence des deux chromosomes homologues d'un parent (hétérodisomie) ou celle de deux copies d'un même chromosome (isodisomie).

Dans certains cas, la disomie uniparentale peut ne concerner qu'une région chromosomique et non la totalité du chromosome.

Caractéristiques

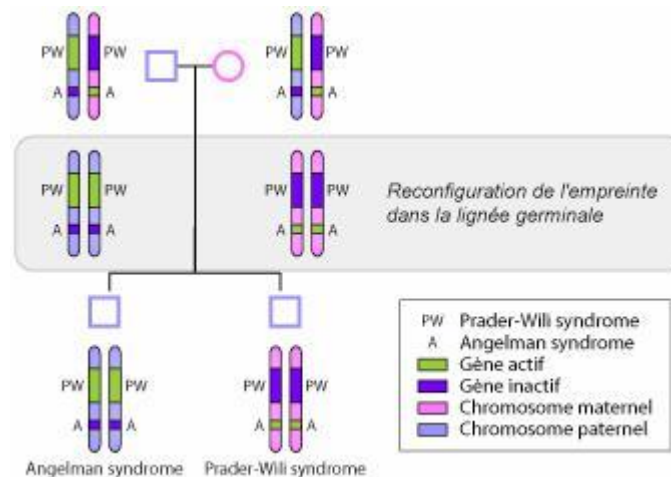
La disomie uniparentale peut expliquer des cas de transmissions curieux :

- la transmission père-fils d'une maladie liée à l'X due à une hétérodisomie paternelle pour les chromosomes sexuels
- la manifestation d'une maladie récessive chez un enfant dont un seul des parents est porteur.
- le développement d'une maladie liée à l'empreinte parentale.



Isodisomies parentales et syndromes d'Angelman et de Prader-Willi

Dans ce cas, les deux chromosomes sont porteurs de la même empreinte puisqu'ils sont transmis par le même parent. Par conséquent, seuls les gènes normalement exprimés pour l'allèle transmis par ce parent pourront s'exprimer, les gènes exprimés à partir du chromosome transmis par le parent de sexe opposé seront silencieux.

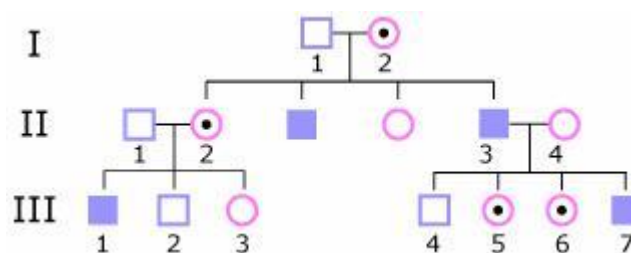


Si l'isodisomie est paternelle (à gauche sur le schéma), les deux copies du gène A sont inactives et l'enfant est atteint d'un syndrome d'Angelman.

Si l'isodisomie est d'origine maternelle (à droite sur le schéma), les deux copies du gènes PW sont inactives et l'enfant est atteint du syndrome de Prader-Willi.

Exemple : Adréno-myélonéuropathie

Plusieurs membres de la famille ci-dessous sont atteints d'adréno-myélonéuropathie, forme adulte de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X, qui est caractérisée par une paraplégie partielle, des troubles de l'équilibre, des troubles urinaires et des fonctions sexuelles.

**Analyse de l'arbre**

Marc a "transmis" l'adréno-myélonéuropathie à son fils bien qu'il s'agisse d'une maladie liée à l'X (mode de transmission dans lequel on n'observe pas de transmission père-fils).

En fait, les analyses ont montré qu'il s'agit d'un cas d'hétérodisomie paternelle : Marc a transmis à son fils, à la fois son chromosome Y, et son chromosome X malade.

Risques pour la descendance

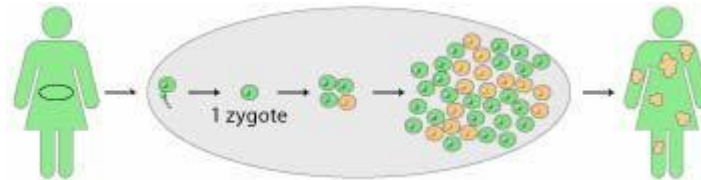
Il n'y a aucune raison que ce phénomène exceptionnel se répète à la génération suivante. Le fils de Marc transmettra son X malade à ses filles et son Y sain à ses fils.

Mosaïcisme lié à une mutation à un stade de développement précoce

Définition

Le mosaïcisme est le fait d'avoir deux types de cellules différents, mais dérivées d'une seule cellule-œuf.

Lorsqu'une mutation génétique s'est produite dans une des cellules de l'embryon à un stade très précoce du développement, l'individu a deux types de cellules, des cellules dans lesquelles la mutation est présente et des cellules dans lesquelles la mutation n'est pas présente. Dans ce cas, le mosaïcisme n'affecte qu'un seul gène.



Caractéristiques

Si la mutation cause une maladie, le patient peut donc en présenter des manifestations cliniques modérées ou localisées.

Le mosaïcisme peut également être dû à la prolifération démesurée d'une cellule dont un gène a subi une mutation à l'âge adulte.

Exemple : Neurofibromatose

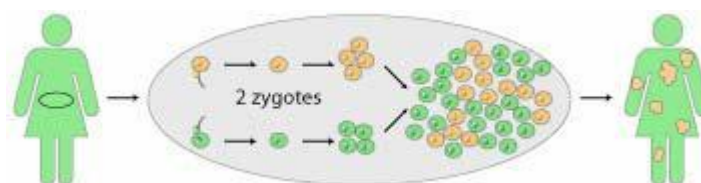
Si un individu est mosaïque pour la neurofibromatose, il présente un mosaïcisme segmentaire, c'est à dire qu'une partie de son corps exprimera certaines caractéristiques de cette maladie, tandis que d'autres parties du corps seront parfaitement saines.

Chimérisme

Dans la mythologie grecque, la chimère était une créature monstrueuse avec la tête d'un lion, le corps d'une chèvre, et la queue d'un serpent.

Définition

D'un point de vue scientifique, le chimérisme est le résultat de la fusion de deux cellules-œuf en un seul embryon à un stade précoce. Tout se passe comme si deux faux jumeaux avaient fusionné en un seul individu. Cet individu est alors constitué de deux lignées cellulaires qui diffèrent pour de nombreux gènes et chromosomes. Par exemple, il peut avoir deux lots de chromosomes différents, un dans les organes externes et le sang, l'autre dans les organes internes.



Caractéristiques

Si une des lignées cellulaires est porteuse d'un allèle dominant ou de deux allèles récessifs responsables d'une maladie, les manifestations cliniques seront partielles.

Fausse paternité

Définition

Désigne la situation dans laquelle le père supposé d'un individu n'est pas son père biologique.

La fausse paternité est un phénomène qui touche toutes les classes socio-économiques et la plupart des cultures.

La paternité est parfois mise en doute lors d'études moléculaires qui ne retrouvent pas chez le père présumé la ou les séquences d'ADN attendues.

L'apport des techniques de la biologie moléculaire permet, dans de nombreux cas, d'identifier les anomalies génétiques responsables d'une maladie. Il est souvent nécessaire de rechercher cette anomalie chez tous les membres de la famille du consultant afin de déterminer les risques qu'ils ont de développer la maladie ou de la transmettre. Cela peut donc entraîner la découverte fortuite de certains renseignements non demandés par le consultant comme la fausse paternité.

Cette information clé ne sera révélée qu'à la mère de l'enfant concerné, si cela est nécessaire au conseil génétique.

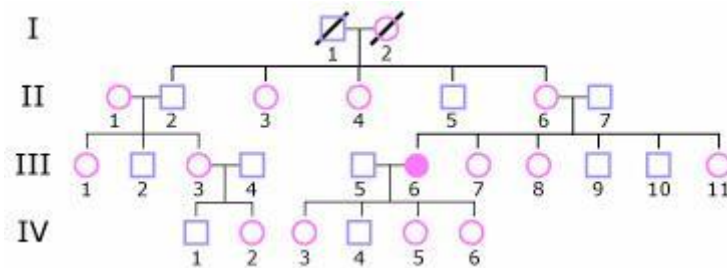
Cas particuliers

Il peut être nécessaire de tester l'ADN provenant de différents organes afin d'éliminer tout risque de chimérisme.

Exemple

Bénédicte (III-6) a 50 ans. Elle est atteinte de la maladie de Huntington.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante à pénétrance complète mais d'expression tardive.



Analyse de l'arbre

Il n'y a aucun antécédent de maladie de Huntington dans la famille de Bénédicte. Tous les tests génétiques réalisés sur ses ascendants et collatéraux sont négatifs.

On pourrait penser à une néo-mutation chez l'un de ses parents, mais la mère de Bénédicte (II-6) a reconnu avoir découvert sa grossesse dans une période transitoire entre deux relations affectives impliquant, avant sa relation avec son mari, un homme qui a développé une maladie de Huntington quelques années plus tard.

Risques pour la descendance

Le fils et une des filles de Bénédicte sont porteurs de l'allèle pathologique. Bien qu'ils ne présentent encore aucun signe clinique, ils développeront la maladie plus tard.

Maladies mitochondriales

Cas général

Définition

Les gènes localisés dans la mitochondrie sont peu nombreux, mais les mutations de ces gènes sont fréquentes.

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.

La transmission des maladies dues à un gène mitochondrial obéit donc à un schéma particulier.

Caractéristiques

Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.

Une personne malade a sa mère malade.

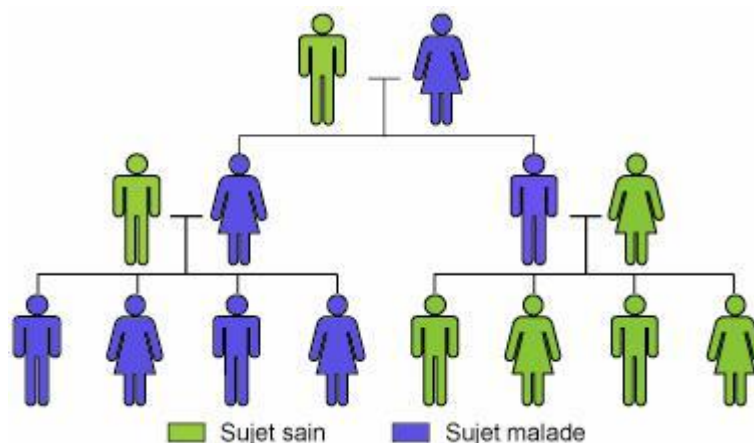
Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe.

Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

La maladie peut présenter des formes modérées ou graves.

Les sujets atteints d'une forme grave n'ont que des enfants atteints d'une forme grave.

Les sujets atteints d'une forme modérée peuvent avoir des enfants non atteints, atteints d'une forme modérée ou atteints d'une forme grave.

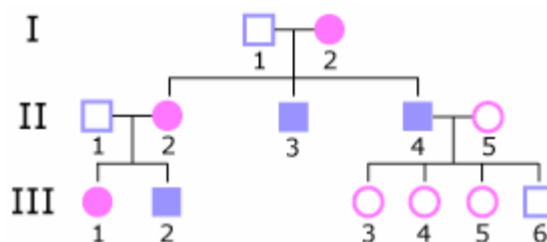


Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe.

Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

Exemple : Atrophie optique de Leber

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber, une maladie qui touche le nerf optique.



Analyse de l'arbre

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.

Risques pour la descendance

Tous les enfants d'une femme malade seront atteints.

Tous les enfants d'un homme malade seront sains.

Particularité : Hétérogénéité génétique des mitochondries chez un individu**Définition**

La sévérité de la maladie dépend de la proportion de mitochondries d'un individu dans lesquelles le gène impliqué dans la maladie est muté. En effet, dans chaque cellule il y a entre 500 et 2000 mitochondries. Elles se divisent de façon autonome à l'intérieur de la cellule, et se répartissent aléatoirement dans les cellules filles lors de la division cellulaire.

Caractéristiques

En théorie, une femme malade transmet une maladie mitochondriale à tous ses enfants. Cependant, les manifestations de la maladie peuvent être très variables d'un sujet à l'autre, et il est difficile de connaître le risque exact pour un sujet donné. Une femme dont seulement 10% des mitochondries ont la mutation causant la maladie peut être asymptomatique, et avoir un enfant dont 80% des mitochondries seront non-fonctionnelles et qui sera sévèrement atteint, comme avoir un enfant dont 5% des mitochondries seront non-fonctionnelles et qui sera également asymptomatique.

Quelle que soit la gravité de son atteinte, un homme malade ne peut pas transmettre la maladie.

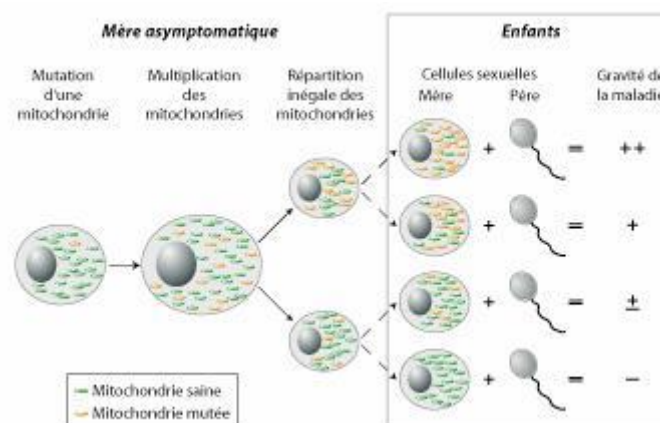
Homoplasmie - Hétéroplasmie

Si une mutation se produit dans un exemplaire d'un gène mitochondrial, la mitochondrie peut devenir pathologique pour la cellule ou l'organisme.

Cette mitochondrie pathogène peut, elle-même, se multiplier plus ou moins rapidement lors des divisions cellulaires successives.

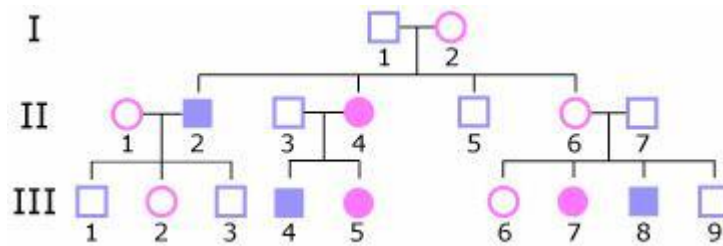
Lors de la division cellulaire, la répartition des mitochondries non fonctionnelles peut être inégale :

- une cellule-fille peut avoir uniquement des mitochondries avec la mutation ou uniquement sans la mutation (homoplasmie).
- une cellule-fille peut avoir un mélange de mitochondries avec mutation et sans mutation (hétéroplasmie).



Exemple : syndrome MELAS

Dans la famille suivante, plusieurs personnes ont le syndrome MELAS, une maladie qui associe une atteinte musculaire, cérébrale et une acidose lactique.

**Analyse de l'arbre**

La mère (I-2) n'est pas symptomatique, et seuls deux de ses enfants sont malades. Sa fille malade (II-4) a tous ses enfants malades. Son autre fille (II-6) qui ne manifeste pas le syndrome a certains de ses enfants malades. Cela signifie qu'elle a hérité de mitochondries mutées, en quantité insuffisante pour avoir elle-même la maladie, mais suffisante pour pouvoir transmettre une proportion pathologique de mitochondries mutées à deux de ses enfants, en fonction de la proportion de mitochondries pathogènes contenues dans l'ovule fécondé.

On remarque l'absence de transmission père-enfants.

Ces observations sont conformes au mode mitochondrial avec hétéroplasmie variable.

Risques pour la descendance

Une mère qui est symptomatique a tous ses enfants symptomatiques.

Une mère asymptomatique porteuse de mitochondries mutées, peut n'avoir qu'une partie de ses enfants malades.