

Notions de base de l'hérédité

Modes de transmission des maladies génétiques



Présenté par: Dr I. MEZHOUD

Plan du cours:

✿ Introduction

I. Rappel

II. Classification des maladies génétiques

III. Maladies monogéniques

IV. Hérité non mendelienne

V. Anomalies chromosomiques

VI. Maladies multifactorielles

✿ Conclusion



Introduction:

- ➔ Génétique humaine: Science de l'étude de la variation, de la transmission des caractères chez les êtres humains.

- ➔ Génétique médicale: S'intéresse à la génétique humaine ayant un impact médical.

La génétique médicale s'applique:

- Soins des patients (conseil génétique)
- Dépistage: Identification des personnes susceptibles de transmettre ou développer une maladie génétique
- Diagnostic prénatal

I. Rappel:

23 Paires de chromosomes

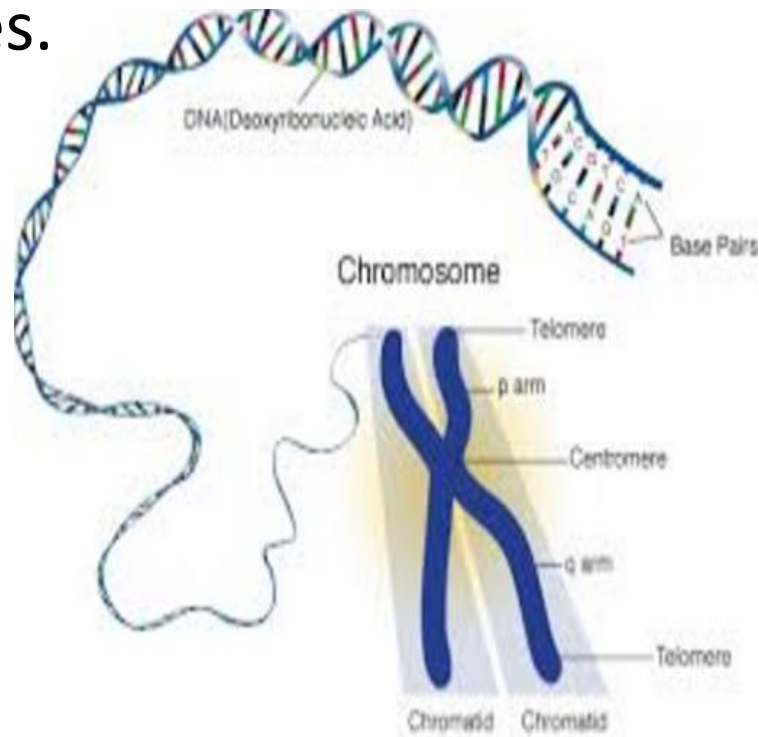
- **22 (homologues) : autosomes**
- **1: gonosome**



▪ Chromosome:

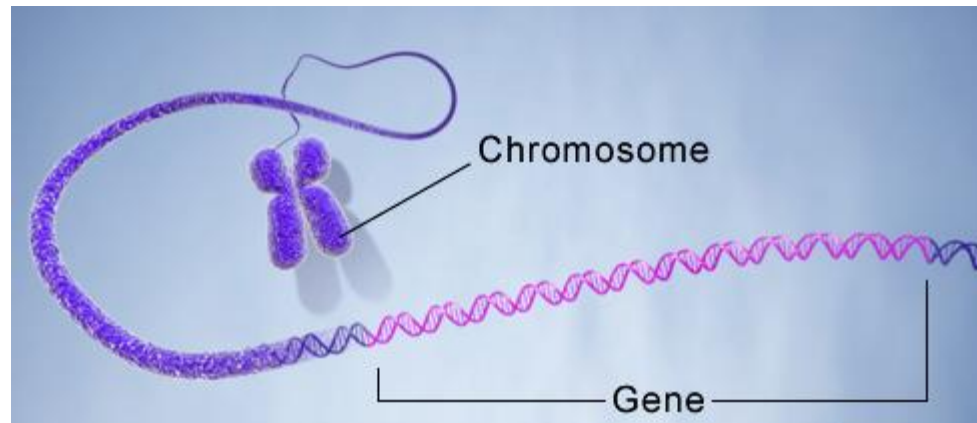
est un élément microscopique constitué de molécules d'ADN et de protéines, les histones et les protéines non-histones.

Il porte les **gènes**; supports de l'information génétique, transmis des cellules mères aux cellules filles lors des divisions cellulaires.

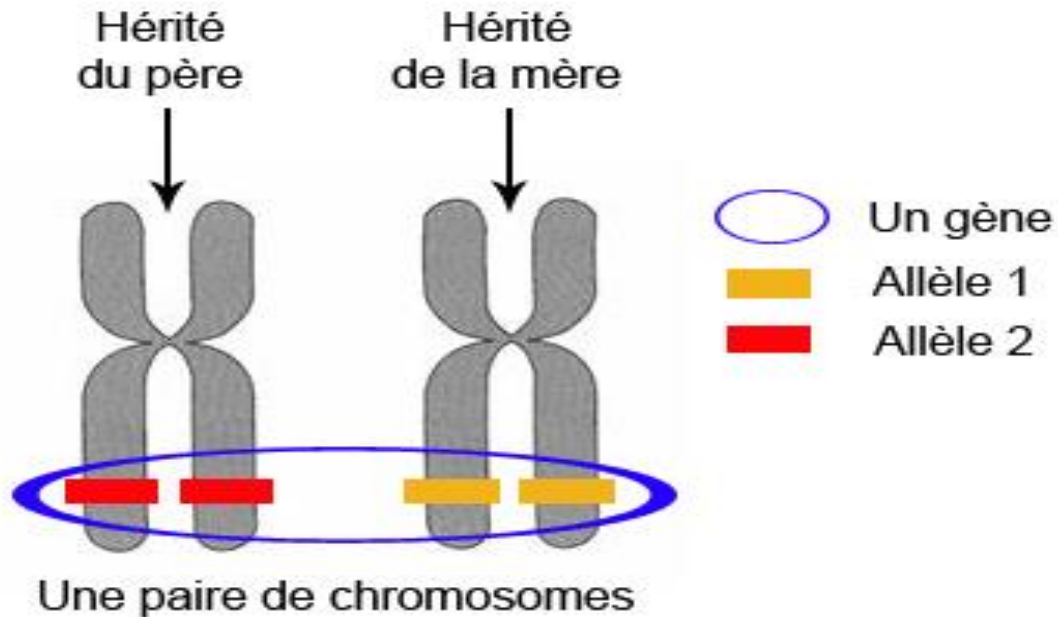


■ Gènes:

élément génétique correspondant à un segment d'ADN ,
situé à un endroit bien précis (locus) sur
un chromosome.



Chaque gène possède deux allèles, l'un provenant de l'information du père, l'autre de celui de la mère.



II. Classification des maladies généétiques:

Une **maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes.

Maladies
génétiques

```
graph TD; A[Maladies génétiques] --- B[Maladies monogéniques]; A --- C[Anomalies chromosomiques]; A --- D[Maladies multifactorielles];
```

Maladies
monogéniques

Anomalies
chromosomiques

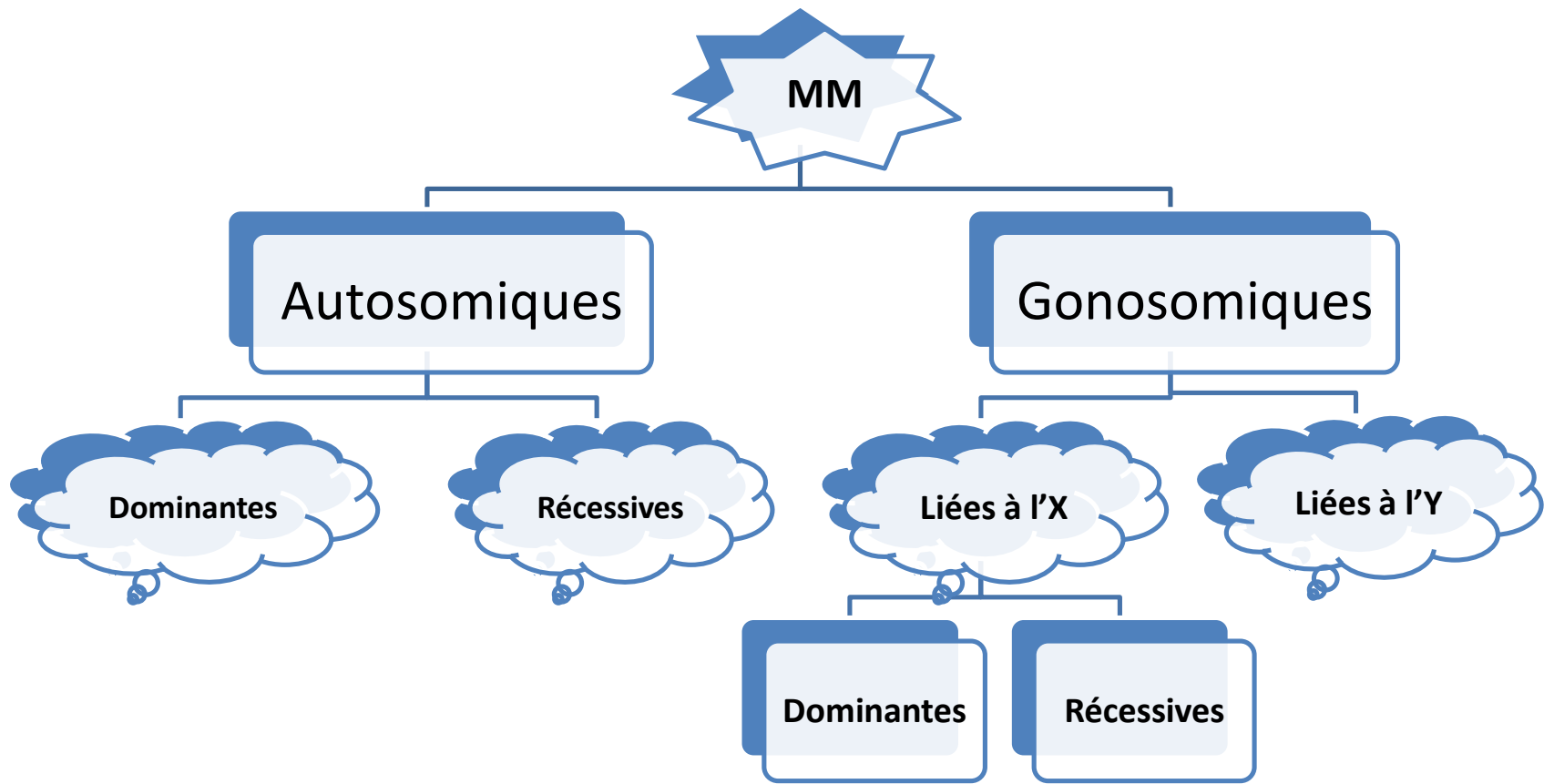
Maladies
multifactorielles

III. Maladies monogéniques:

= Maladies **monofactorielles**

une maladie qui résulte du dysfonctionnement d'un seul gène (des allèles mutants, sur un ou deux chromosomes).

Le mode de transmission suit les lois de Mendel.

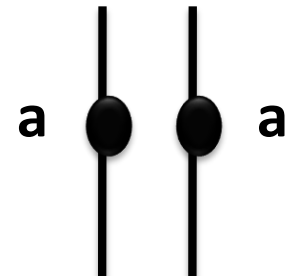
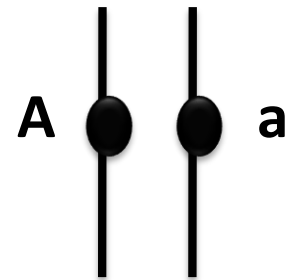
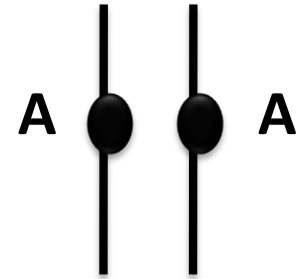


Dominance et récessivité des allèles:

-Un allèle est dominant s'il est capable d'exprimer son caractère qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire ou sur un seul.

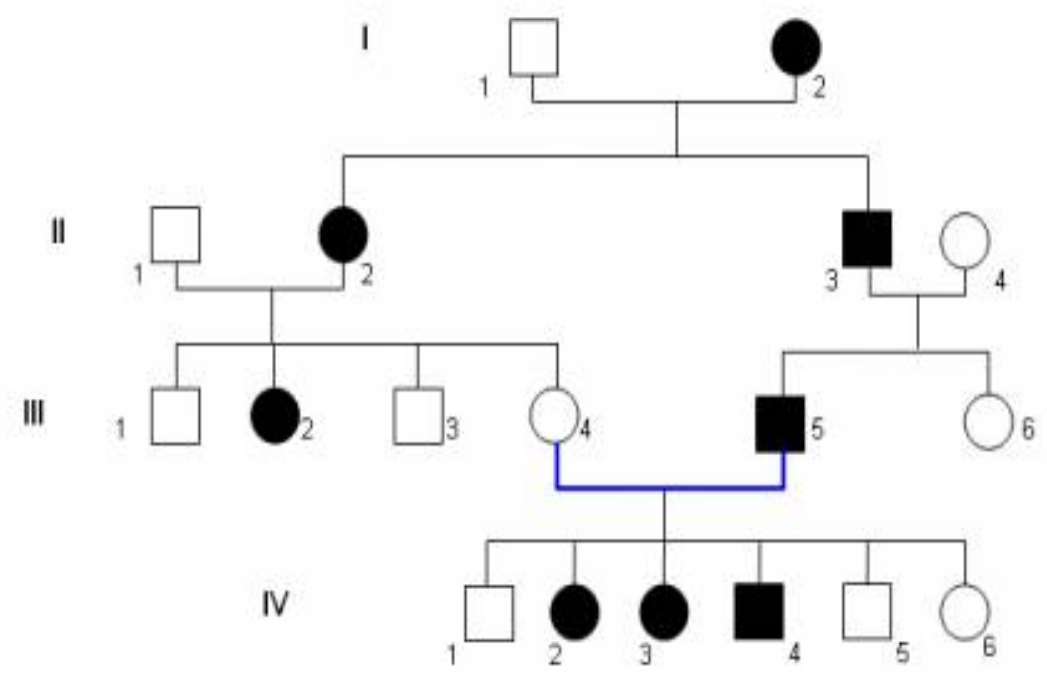
-Un allèle est récessif si son expression nécessite sa présence sur les deux chromosomes homologues.

-Un allèle dominant masque la présence d'un allèle récessif.



Arbre généalogique:

L'**arbre généalogique** est une structure représentant les membres d'une même Famille, sous forme d'arbre.



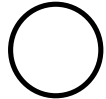
Symboles utilisés dans les arbres généalogiques:



Homme



Sexe indéterminé



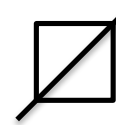
Femme



Grossesse en cours



N^{bre} d'enfants



Individu décédé



Hétérozygote pour un caractère autosomique



Proband
Cas index
propositus



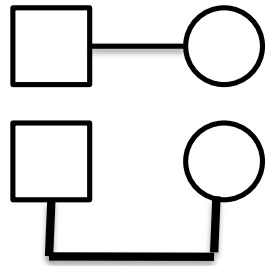
Hétérozygote pour un caractère récessif lié à l'X



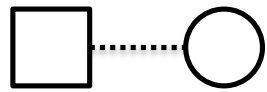
Individu atteint



Adoption



Mariage



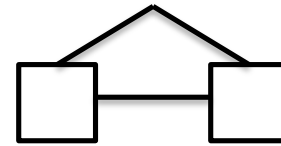
Relation extra maritale



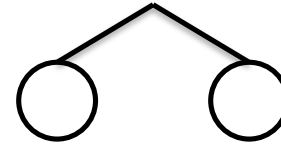
Divorce



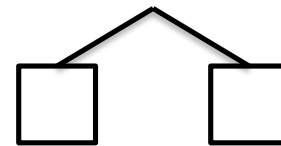
Mariage consanguin



Jumeaux monozygotes

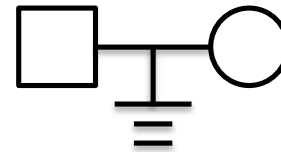


Jumelles dizygotes

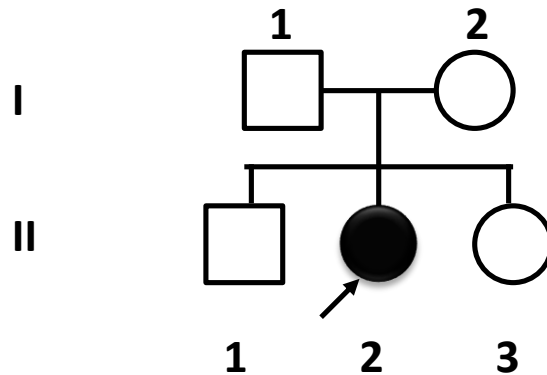


Jumeaux zygosité ?

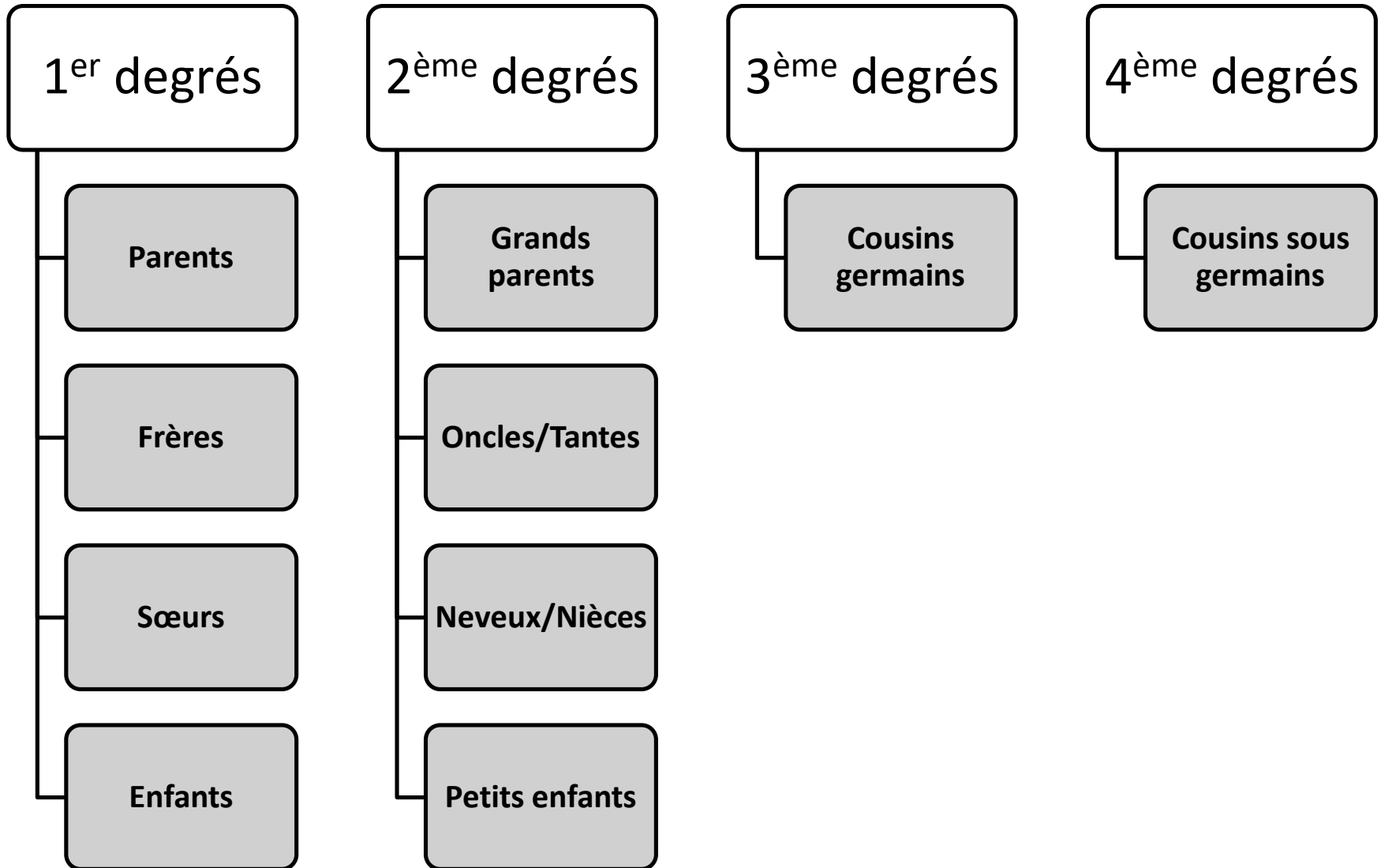
?

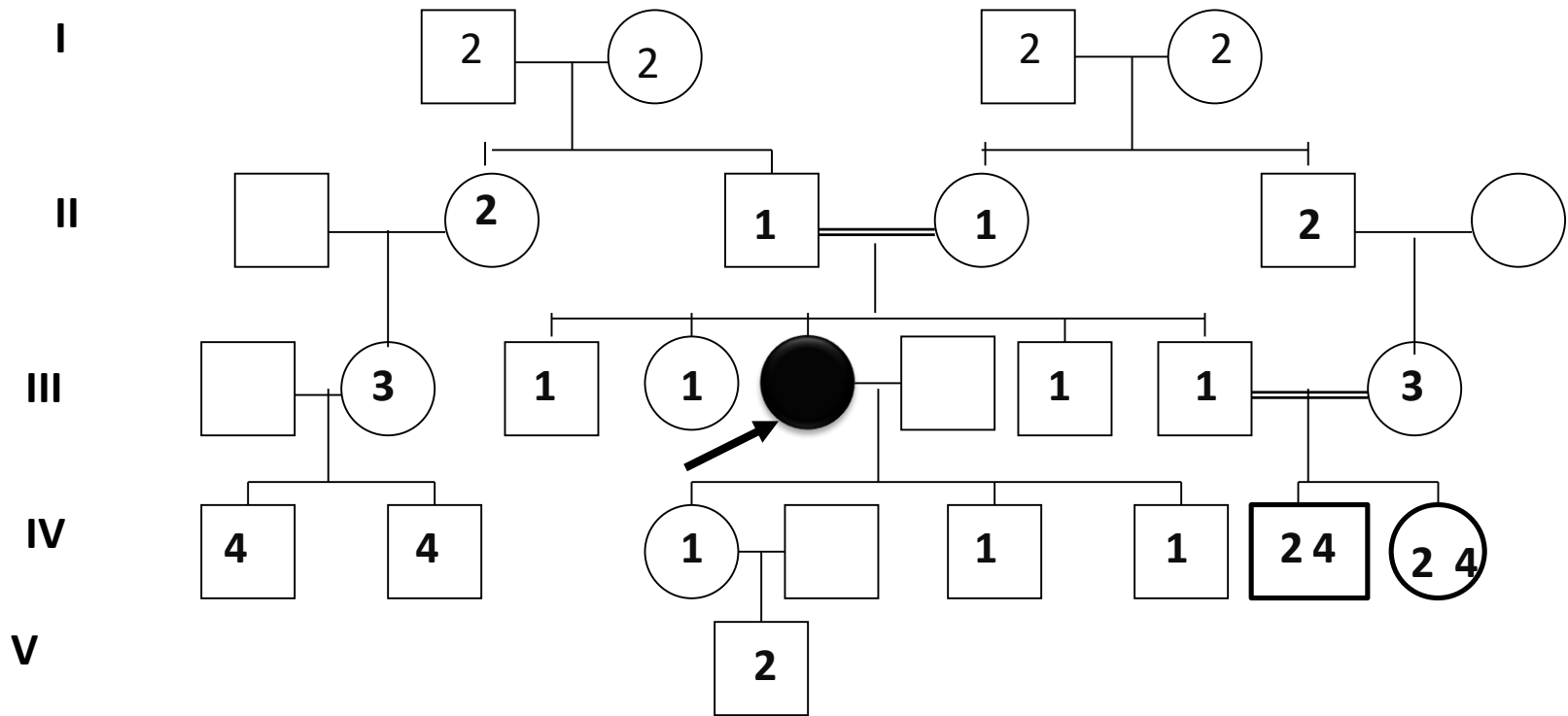


Aucune descendance



Apparentés ou germains

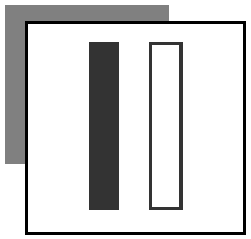




1. Transmission autosomique dominante:

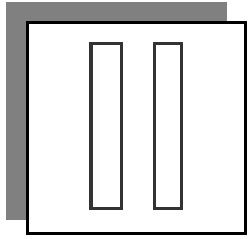
Caractéristiques:

- ✦ Tout sujet atteint a un parent atteint. Le phénotype apparaît à chaque génération.
- ✦ Tout enfant d'un parent atteint a un risque de 50% d'hériter la maladie
- ✦ La transmission est indépendante du sexe (Père-fils)



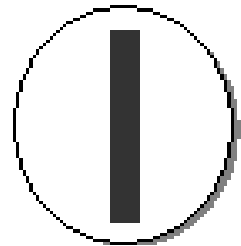
A a

X

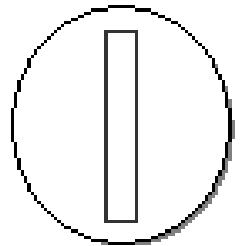


a a

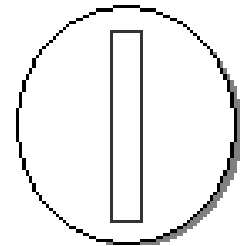
P



A (50%)

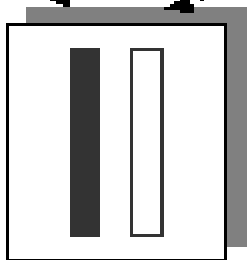


a (50%)



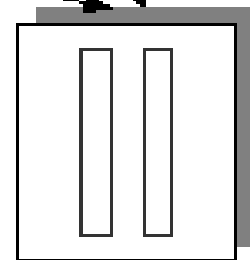
a (100%)

Gametes



A a

Hétérozygote atteint
50 %

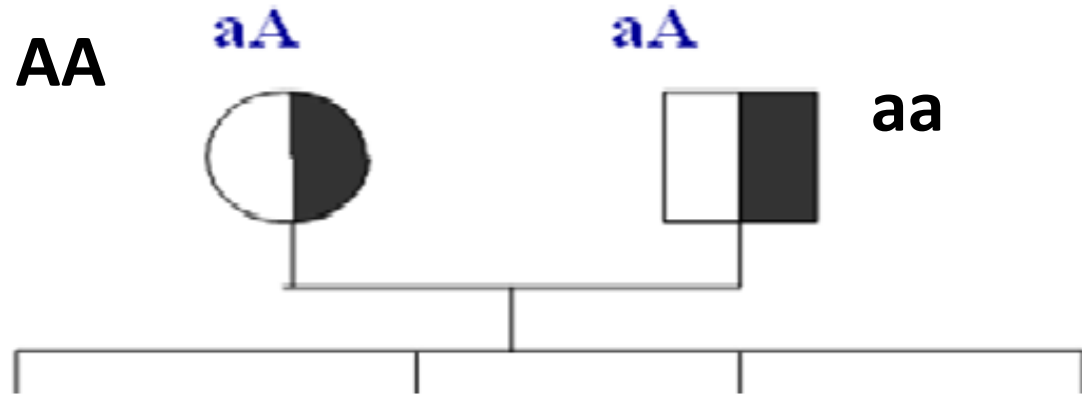


a a

Homozygote normal
50 %

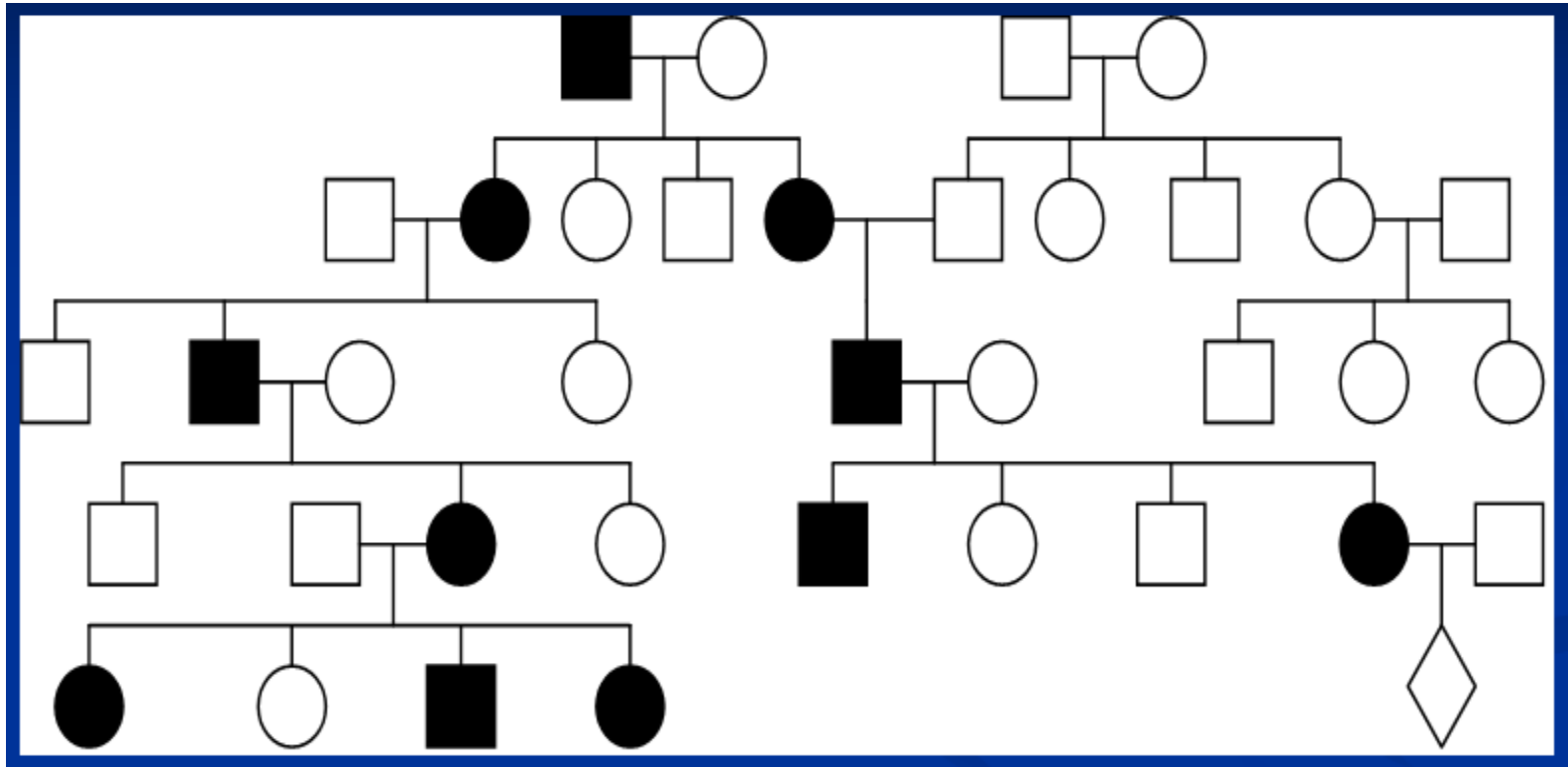
F1

Malade avec conjoint malade



Si un parent **AA** ----- Tous les enfants sont atteints

Arbre généalogique d'une famille atteinte d'une maladie autosomique dominante



Exemple:

Hypercholestérolémie familiale: défaut du récepteur plasmatisque des lipoprotéines de faible densité (LDL), associée à une fréquence accrue de maladie coronarienne.

Xanthome du tendon
d'Achille



Arc cornéen

Xanthélasmas



Xanthome du tendon
Rotulien

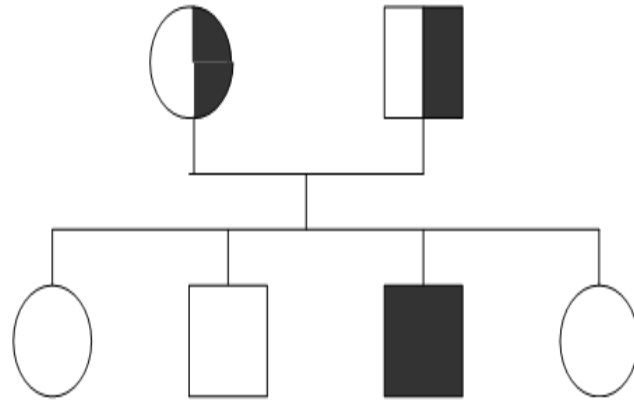


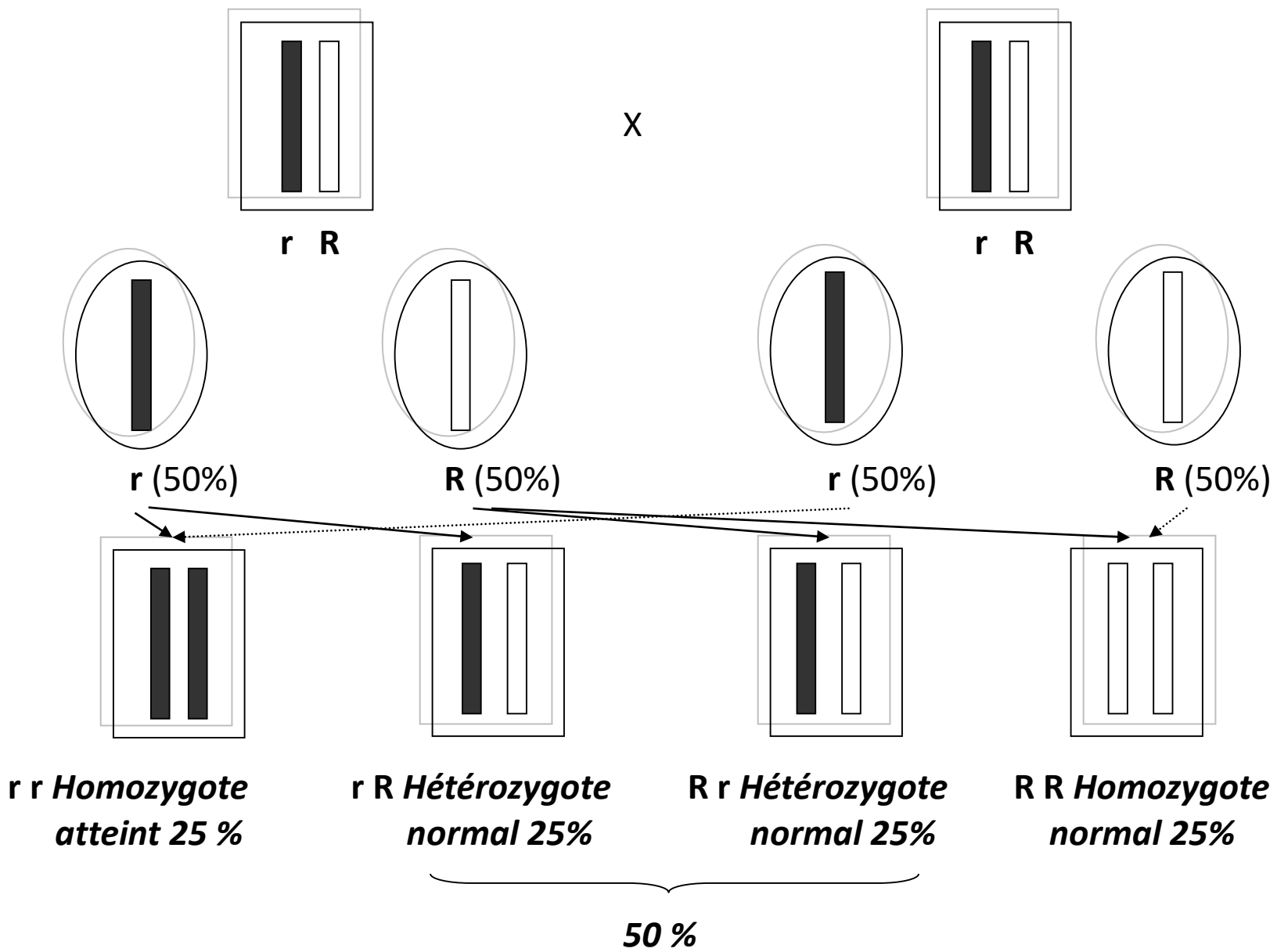
2. Transmission autosomique

récessive:

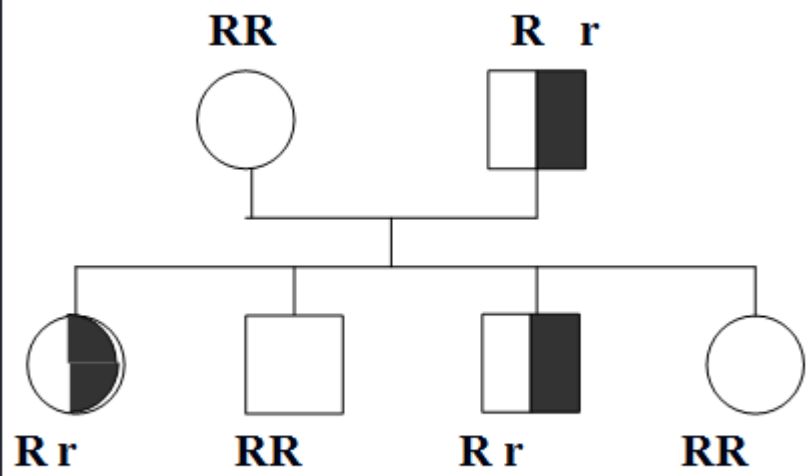
Caractéristiques:

- Les sujets atteints naissent de parents normaux, mais hétérozygotes
- La transmission est indépendante du sexe
- Parmi les parents des malades, on retrouve un excès de mariages consanguins.
- Le risque de maladie est de $\frac{1}{4}$ à chaque naissance.



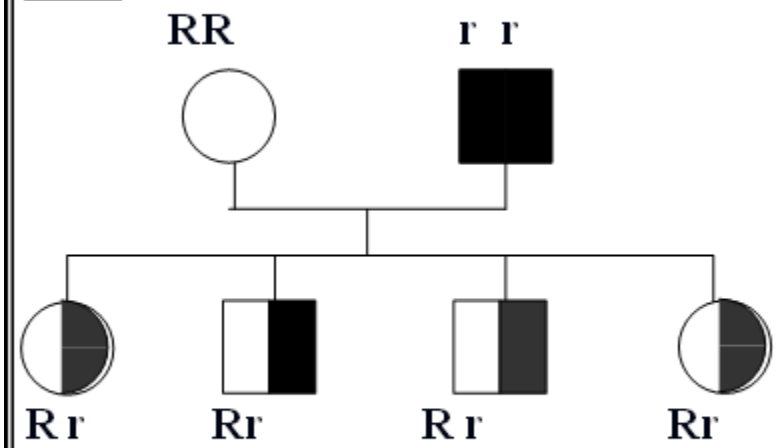


2. Homozygote sain avec conjoint hétérozygote



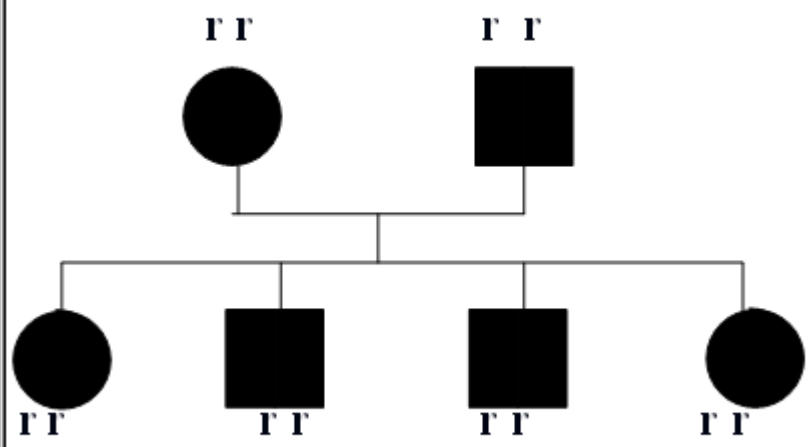
Risque = 0%

2. Homozygote sain avec conjoint homozygote atteint



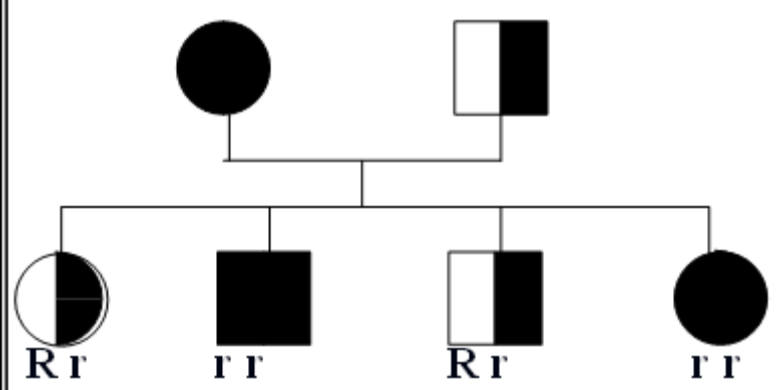
Risque = 0%

2. Homozygote atteint avec conjoint homozygote atteint



Risque = 100%

2. Homozygote atteint avec conjoint hétérozygote sain



Risque = 50% Pseudodominance

Exemples:

Glycogénoses: sont des maladies génétiques du métabolisme du glycogène, liées à une anomalie enzymatique et se traduisant morphologiquement par des surcharges dans le foie et les muscles, de glycogène. Il existe plusieurs types de glycogénoses, à prédominance musculaire ou hépatique.

Maladie de VonGierke: Déficit en Glucose-6-phosphatase

Maladie de pompe: Déficit en Alpha-1,4-glucosidase acide

3. Transmission dominante liée au chromosome X:

Caractéristiques:

- Les hommes atteints épousant des femmes normales n'ont pas de fils atteint et n'ont pas de fille normale
- La descendance des hommes et des femmes atteints a une probabilité de 50% d'hériter la maladie (même probabilité que l'hérédité autosomique dominante)
- Pour certains phénotypes rares, les femmes atteintes sont deux fois plus fréquentes que les hommes atteints, **mais les femmes atteintes ont très souvent une expression atténuée du phénotype.**

NB:

- *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,

A. Femme normale épouse un homme atteint

	X	X
X*	X*X	X*X
Y	XY	XY

X* : porteur de la maladie

X : normal

Filles : 100% atteintes

Fils : 100% normaux

B. homme normal épouse une femme atteinte :

	X^*	X
X		
Y		

C. Femme atteinte épouse un homme atteint:

	X^*	X
X^*		
Y		

Exemple:

Le déficit en ornithine transcarbamylase (OCT)

Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée, ce qui provoque une *hyperammoniémie*.

Les symptômes apparaissent dans les premiers jours de vie et consistent en une léthargie et un coma. Une des complications est le retard mental.

Chez le garçon, elle est toujours grave (convulsions, retard psychomoteur).

Les femmes expriment aussi la maladie : elles ont une ornithinurie positive et un dégoût spontané des viandes (les viandes entraînent troubles digestifs, vomissements par hyperammoniémie).

4. Transmission récessive liée au chromosome X:

Caractéristiques:

- L'incidence de la maladie est beaucoup plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.
- Le gène responsable de la maladie est transmis à partir d'un homme atteint à toutes ses filles.
- Le gène peut-être transmis par une série de femmes porteuses : Lorsque c'est le cas, les individus de sexe masculin atteint dans une famille sont reliés par les femmes.

1. Homme atteint épouse une femme normale:

Exemple : L'Hémophilie A

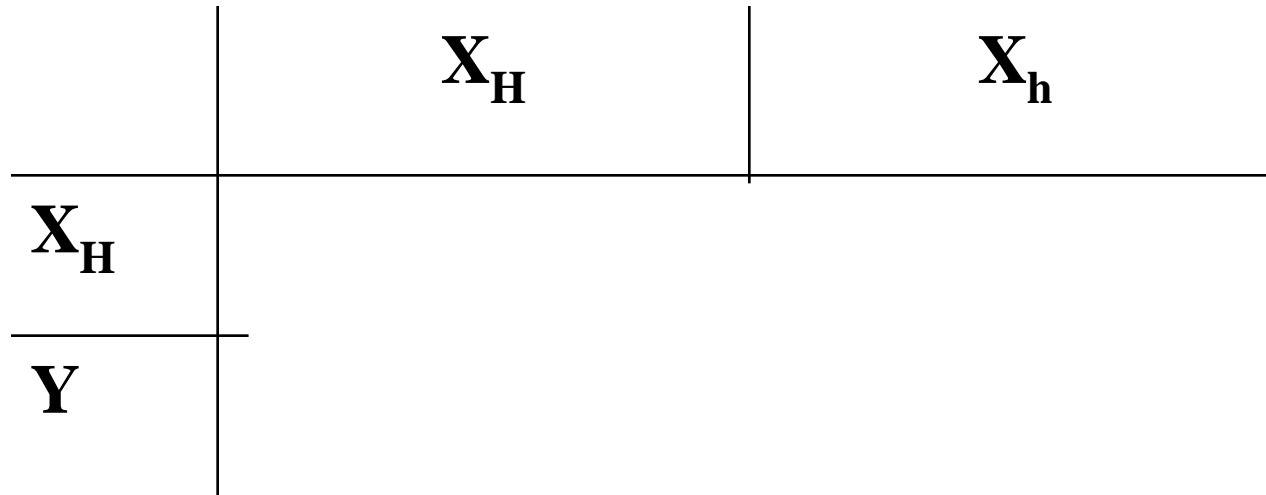
Xh : Allèle muté

XH : Allèle normal

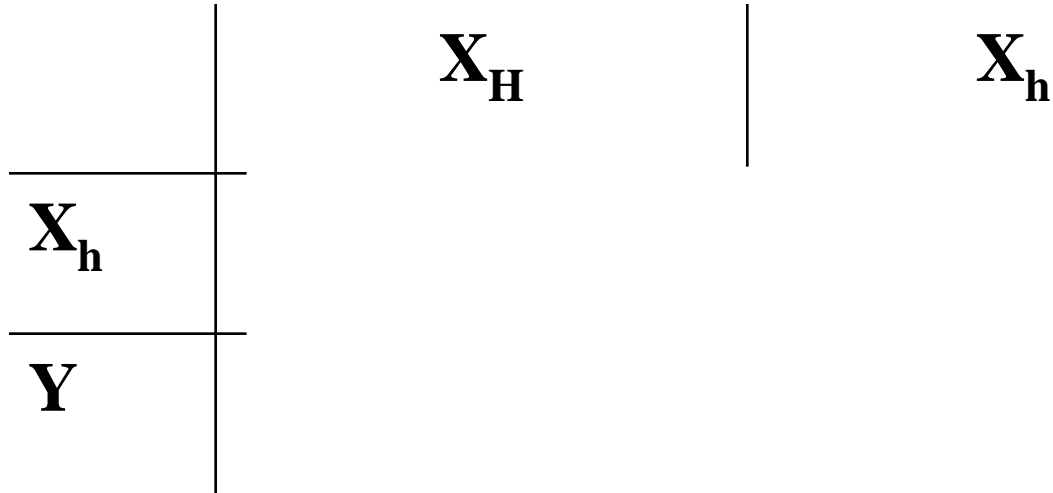
	X_H	X_H
X_h	$X_H X_h$	$X_H X_h$
Y	$X_H Y$	$X_H Y$

- Filles : Toutes porteuses (hétérozygotes)
- Fils : Tous normaux

2. Homme normal épouse une porteuse:



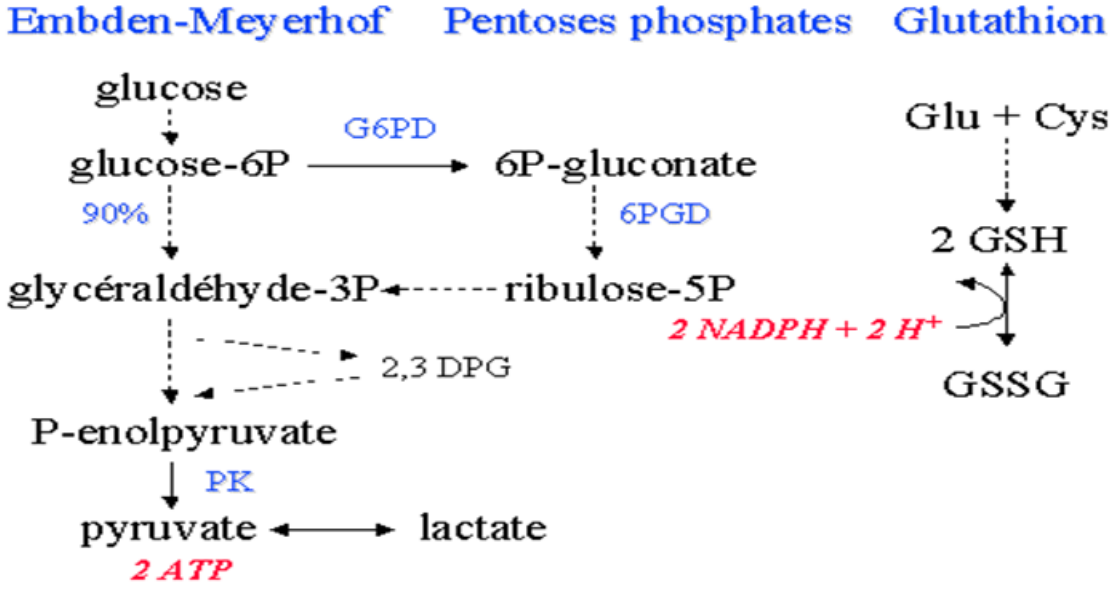
3. Homme hémophile épouse une porteuse:



Exemples:

Déficit en G6PD: est le déficit enzymatique le plus répandu dans le monde.

Il se manifeste par des crises d'hémolyse aiguë. maladie était dénommée favisme car l'ingestion de fèves qui contiennent des substances oxydantes peut accentuer l'hémolyse.



5. Hérité lié à l'Y:

-Très rare

-Le chromosome Y présente 2 régions de séquence identique avec le chromosome X appelées régions pseudo-autosomiques.

- En cas de mutation dans une de ces deux régions , une pathologie peut être observée.

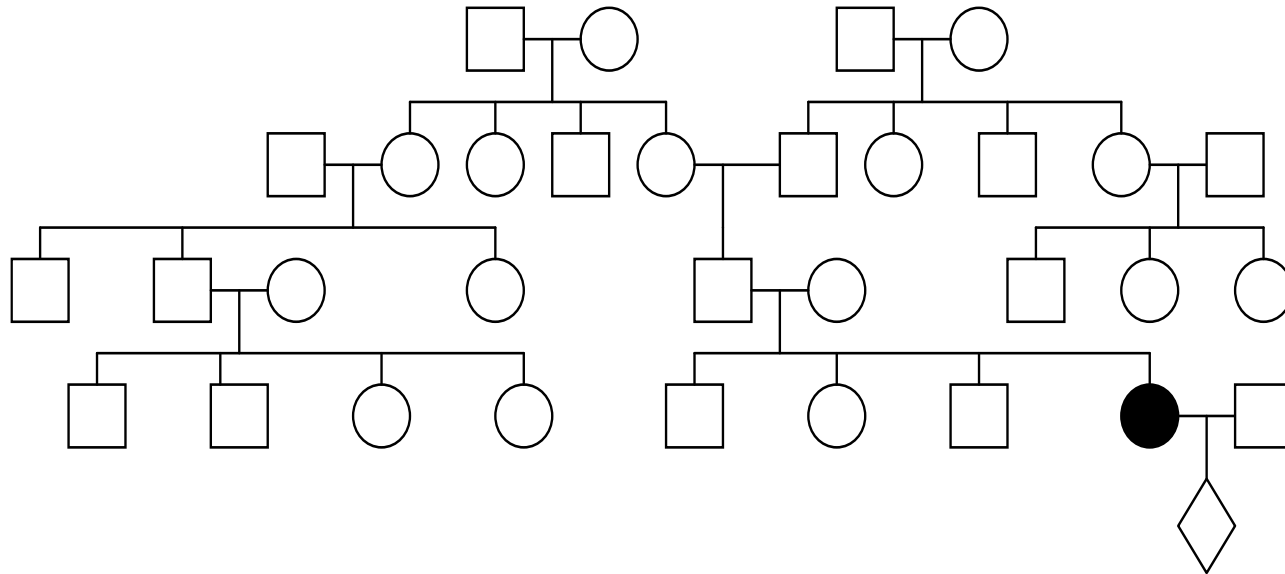
-Seuls les hommes sont atteints

-Les hommes atteints ont toujours un père atteint
Et tous ses fils sont atteints

Particularités de l'expression phénotypiques des maladies:

🎗 Néomutations:

Mutation d'une séquence d'un gène (dans les gamètes) et qui touche de façon isolée et pour la première fois un individu phénotypiquement normal et se transmet aux générations suivantes .



Pénétrance faible:

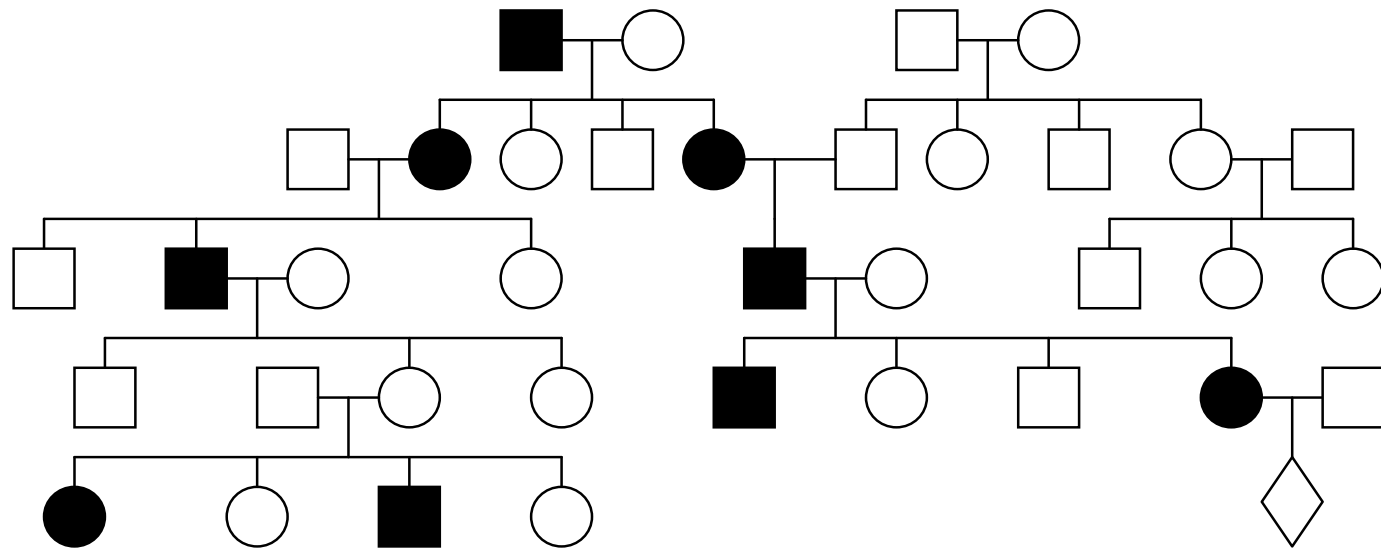
La pénétrance est la probabilité qu'un gène puisse avoir une expression phénotypique.

Nombre de sujets Aa phénotypiquement atteints

Nombre de sujets porteurs de la maladie morbide

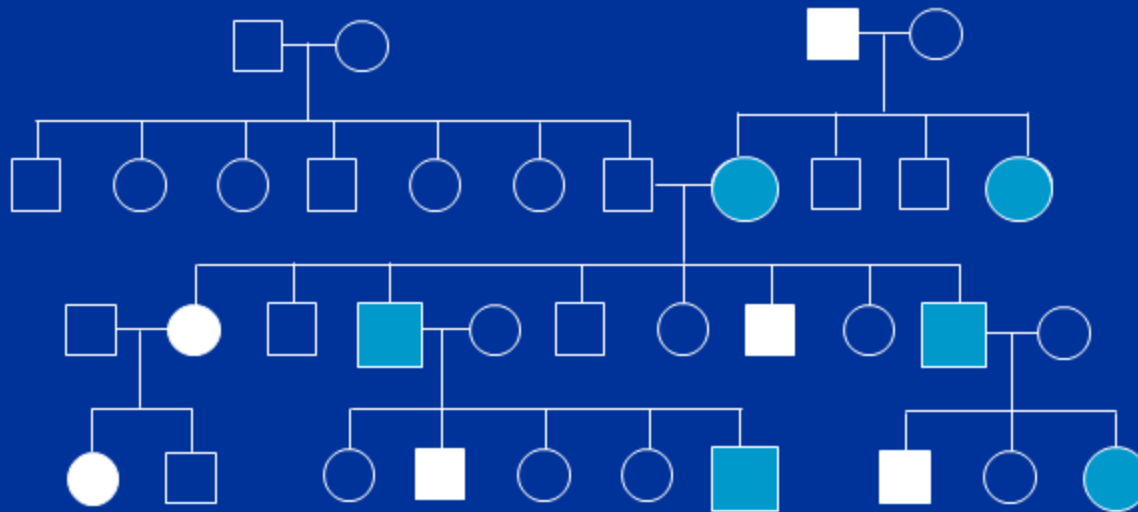
Pénétrance de 50% (50% des porteurs du gène ont la maladie)

- Maladie non exprimée (pénétrance faible)



Exemple d'arbre

■ ● Individus porteurs asymptomatiques

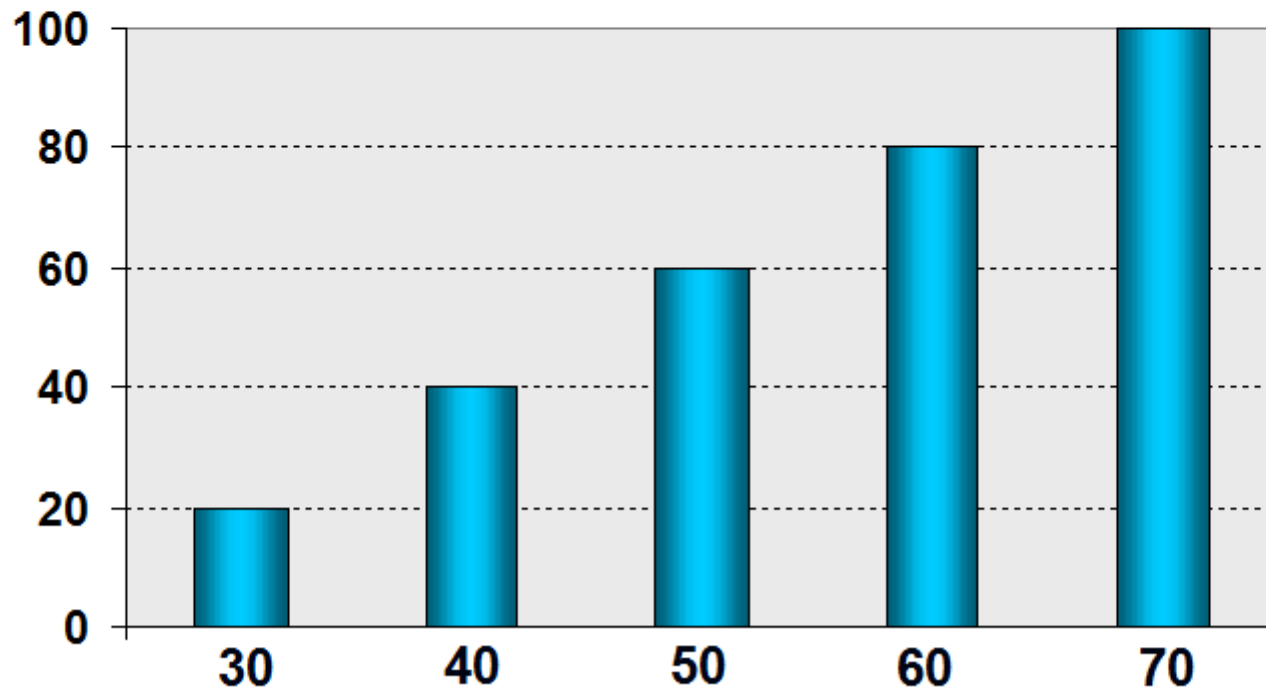


Pénétrance = $6/12 = 50\%$

Pénétrance dépendante de l'âge

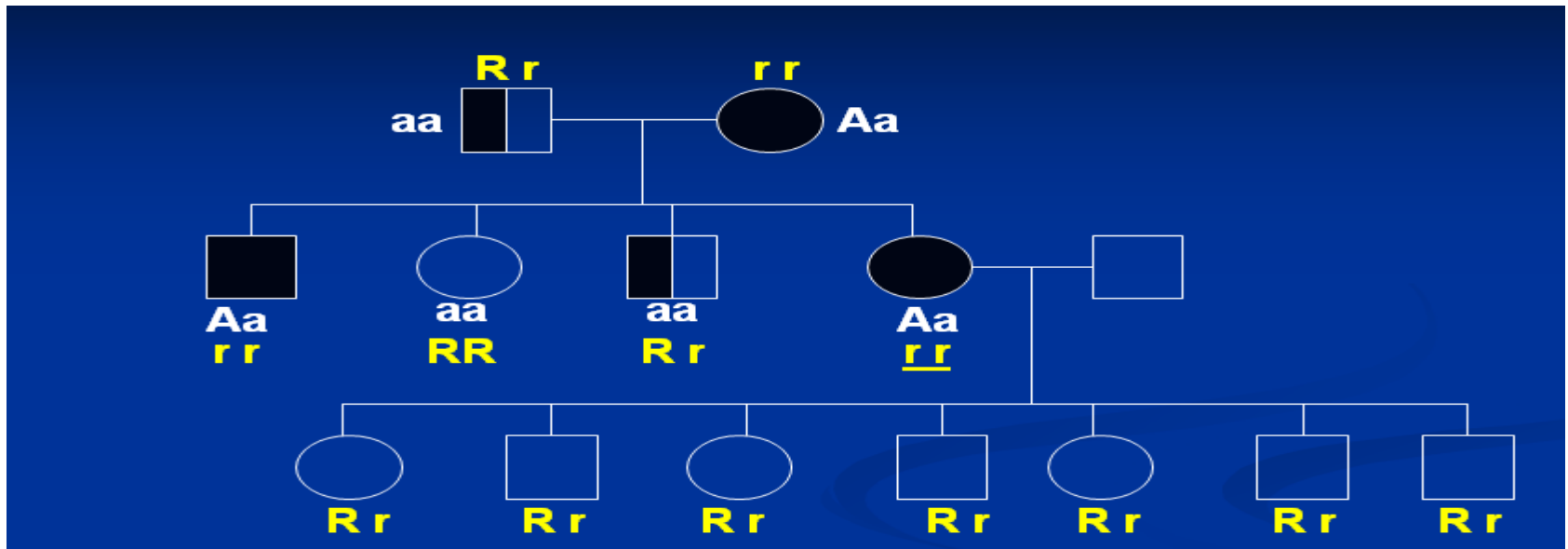
Exemple de la maladie de Huntington

Pénétrance (%)



Age
(années)

Pseudodominance:

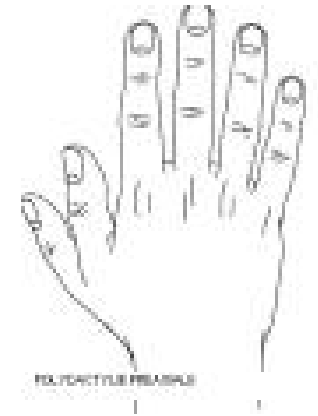


- chaque enfant a une chance sur deux d'être atteint, tout comme dans le mode d'hérédité autosomique dominant.
- Persistance rare sur plus de deux générations.

Expressivité:

L'expressivité est le degré d'expression du phénotype

- La polydactylie:



- Syndactylie ("soudure des doigts"):



Expressivité variable à la fois sur sa sévérité clinique
et son âge d'apparition

- **La dystrophie myotonique**

Myopathie dominante



Et Selon le sexe:

Ex : calvitie

- Trait mendélien autosomique dominant chez l'homme récessif chez la femme
- influencé par les hormones (mécanisme biochimique complexe)



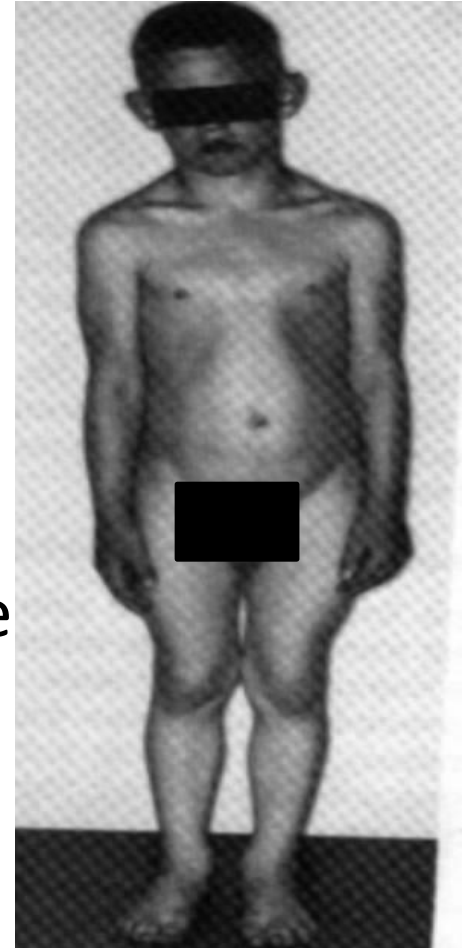
Sexe	Calvitie	Normal
Homme	BB, Bb	bb
Femme	bb	Bb, BB

Maladies limitées par le sexe:

- C'est une maladie ou un phénotype qui sont transmis par les autosomes mais qui ne s'exprime que dans un seul sexe.

Ex: La puberté précoce limitée aux garçons

Enfant de 4 ans avec une taille de 120 cm, masses musculaires et développement d'organe génitaux externes et une poussés de croissance habituellement observée à l'adolescence.



⌘ Maladies influencées par le

sexe:

- C'est une maladie ou un phénotype qui sont exprimés dans les deux sexes mais avec des fréquences différentes.

L'hémochromatose

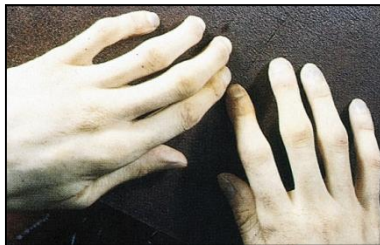
- C'est un trouble du métabolisme du fer, avec une augmentation de l'absorption du fer d'où une surcharge en fer avec des conséquences pathologiques sévères.
 - *Maladie autosomique récessive*
 - Plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.
- L'incidence est faible (1/10) chez les femmes (Moindre alimentation en fer et augmentation des pertes lors des menstruations ?).

Pléiotropie:

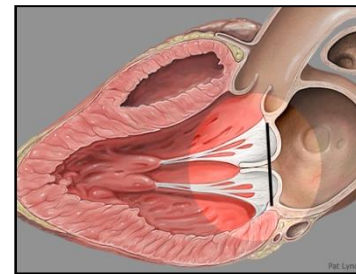
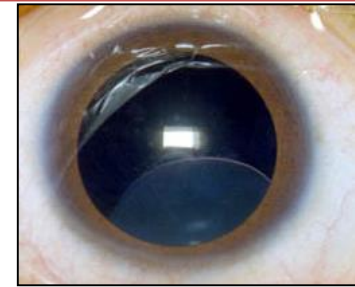
Une mutation unique peut provoquer des anomalies de plusieurs organes ou tissus, parfois sans lien apparent.

ex :Syndrome de Marfan du à des mutations du gène de la fibrilline(protéine de la matrice extracellulaire)

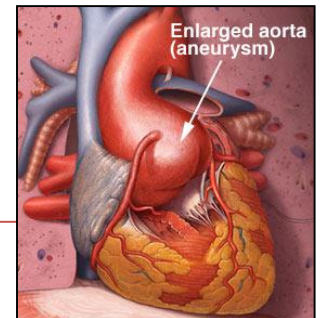
Anomalies squelettiques



Anomalies oculaires



Anomalies
cardiovasculaires



Anticipation:

- S'applique aux maladies dominantes
- Aggravation du phénotype au fur et à mesure des générations
- Liée à la présence de mutations instables

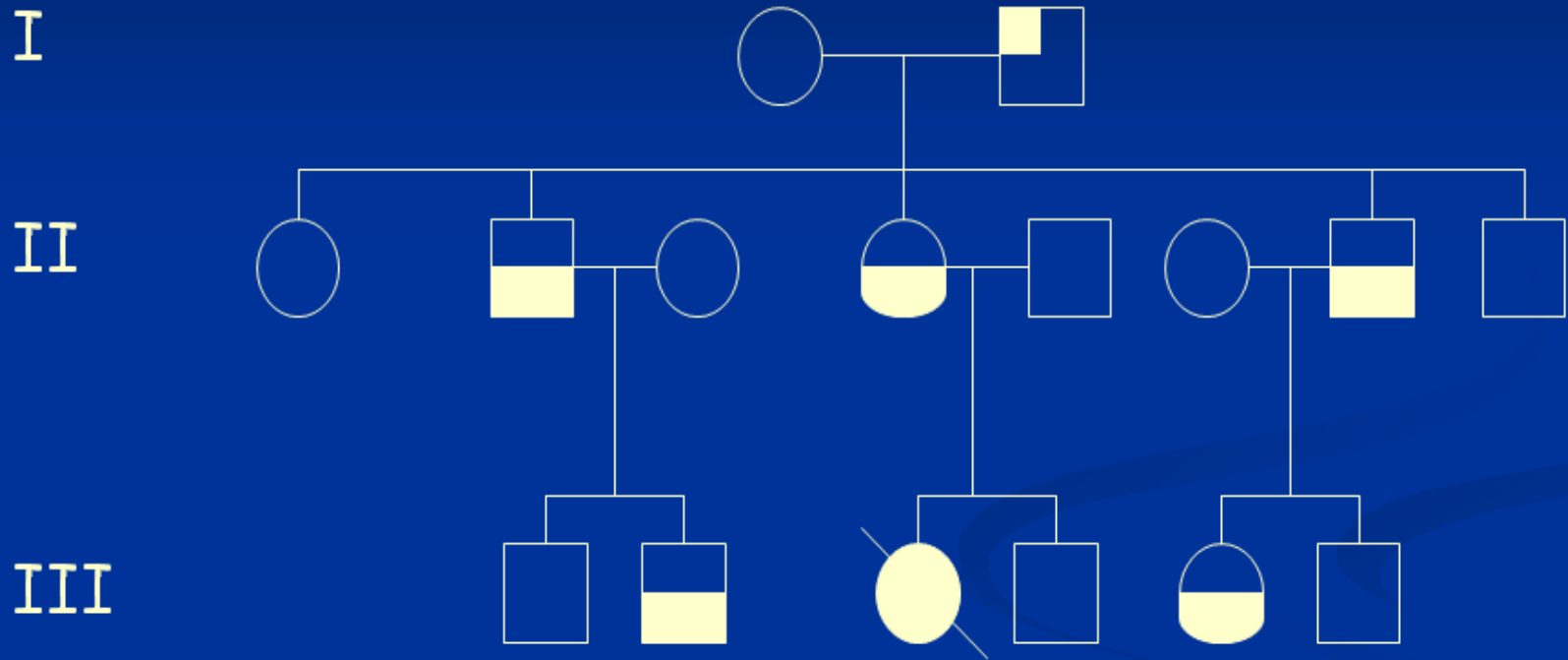
Dystrophie myotonique de Steinert: Autosomique dominante

Aggravation au fil des générations

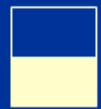
- Première génération signes modérés (cataracte)
- Seconde génération: Atteinte multisystémique (forme commune de l'adulte)
- Troisième génération: Forme congénitale

Dystrophie myotonique de Steinert:

Répétition CTG située dans la région 3' non traduite du gène DMK



Cataracte



Myotonie



Forme néonatale

Hétérogénéité génétique:

 Allélique : intragénique ou intralocus

Plusieurs mutations différentes dans le même gène **ayant la même conséquence pathologique.**

Ex : Mucoviscidose - + 1000 mutations connues dans le gène CFTR

- Un individu porteur de deux allèles pathologiques différents du même gène est désigné sous le terme d'**hétérozygote composite.**

Intergénique ou Interlocus:

Mutations dans différents gènes pour une même maladie

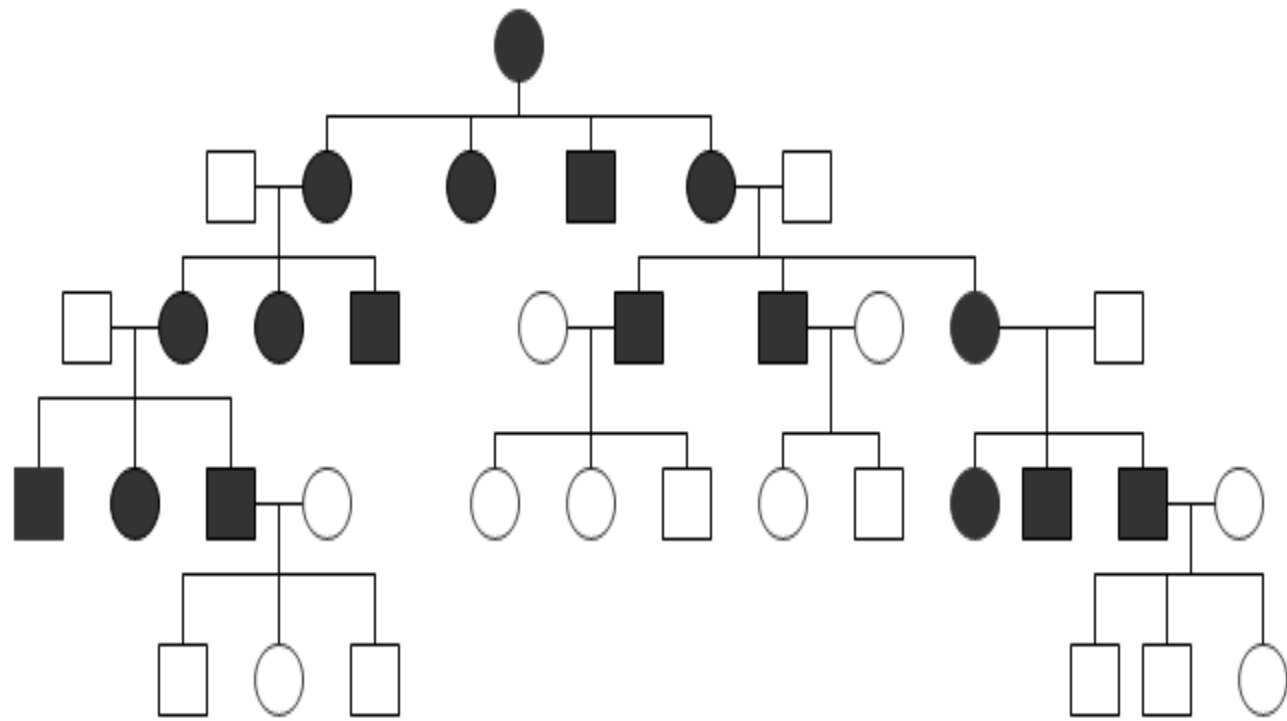
- Deux individus atteints de la même maladie peuvent être affectés dans des gènes différents (chacun dans un seul),

Ex: Mutations connues dans 39 gènes différents pour la rétinite pigmentaire, maladie autosomique récessive

IV. Hérité non mendelienne:

1. Hérité mitochondriale:

- Les gènes mitochondriaux sont portés par une molécule d'ADN double brin circulaire de 16569 pb.
- L'hérité des gènes mitochondriaux suit une transmission maternelle , à toute leur descendance, garçons et filles
- Transmission s'arrête avec chaque garçon.



Exemple:

Atrophie optique de Leber (neuropathie optique héréditaire de Leber):

Perte brutale de la vision rapidement bilatérale chez l'adolescent ou l'adulte jeune.

2. Empreinte génomique:

- Gènes autosomique exprimé à partir d'un seul allèle en fonction de leur origine parentale.
- Environ 100 à 200 gènes sont soumis à empreinte
- **Exemples : Maladies à empreinte parentale**
 - Dystrophie myotonique (*transmission maternelle*)
 - Maladie de Huntington (*Transmission paternelle*)

L'empreinte parentale est une inactivation sélective de quelques gènes, durant la spermatogenèse ou l'ovogenèse, 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.

- 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.
- 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**.

<h2><u>4. Sd de PRADER WILLI</u></h2>	<h2><u>5. Syndrome d'ANGELMAN</u></h2>
<p>Incidence : 1/16000</p>	<p>Incidence : 1/20 000</p>
<p><u>Clinique</u> : Hypotonie néonatale, retard mental modéré , Petite taille, petites mains et pieds, obésité, hypogonadisme, polyphagie</p>	<p><u>Clinique</u> : Retard mental important, une ataxie, une absence de langage, des convulsions, un rire inapproprié et une hypopigmentation.</p>
<p><i>Délétion impliquant la partie proximal du bras long du chromosome 15 hérité du père.</i></p>	<p><i>Délétion impliquant la partie proximal du bras long du chromosome 15 hérité de la mère.</i></p>
<p>le gène PW, soumis à empreinte maternelle (inactivation). Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine paternelle.</p>	<p>le gène A, soumis à empreinte paternelle. Ce gène n'est donc exprimé que sur le chromosome d'origine maternelle.</p>

3. Disomies uniparentales:

C'est la présence chez un sujet diploïde de deux chromosomes d'une même paire héritée d'un même parent.

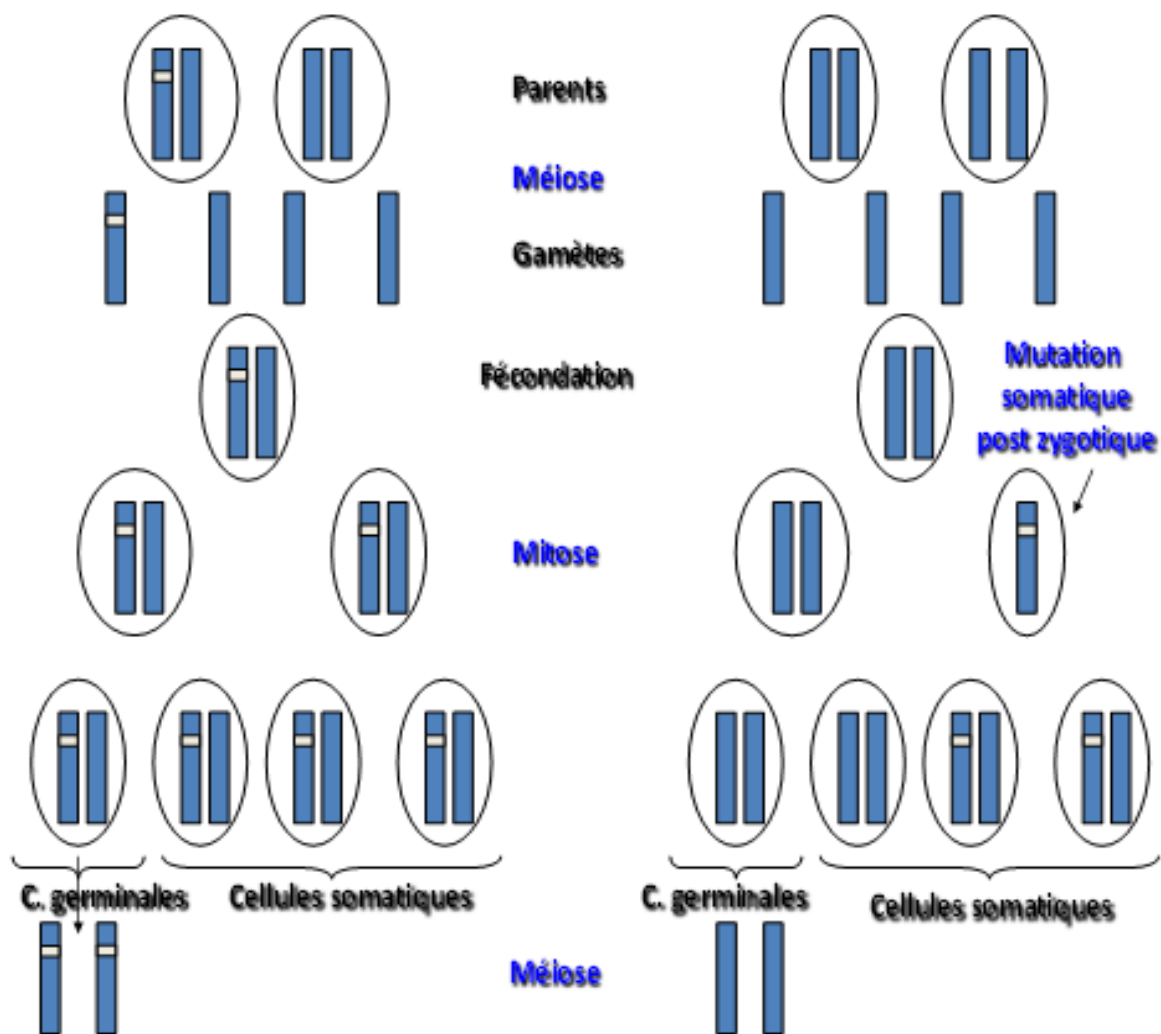
- **L'isodosomie uniparentale**: Présence de deux copies d'un même chromosome parental.

- **L'hétérodisomie uniparentale**: Présence de deux chromosomes d'une même paire (homologue).

4. Mosaïcisme:

C'est la présence chez un individu ou dans un tissu d'au moins 2 lignées cellulaires dérivant d'un seul zygote mais possédant un génotype différent.

- Le mosaïcisme germinale
- Le mosaïcisme somatique

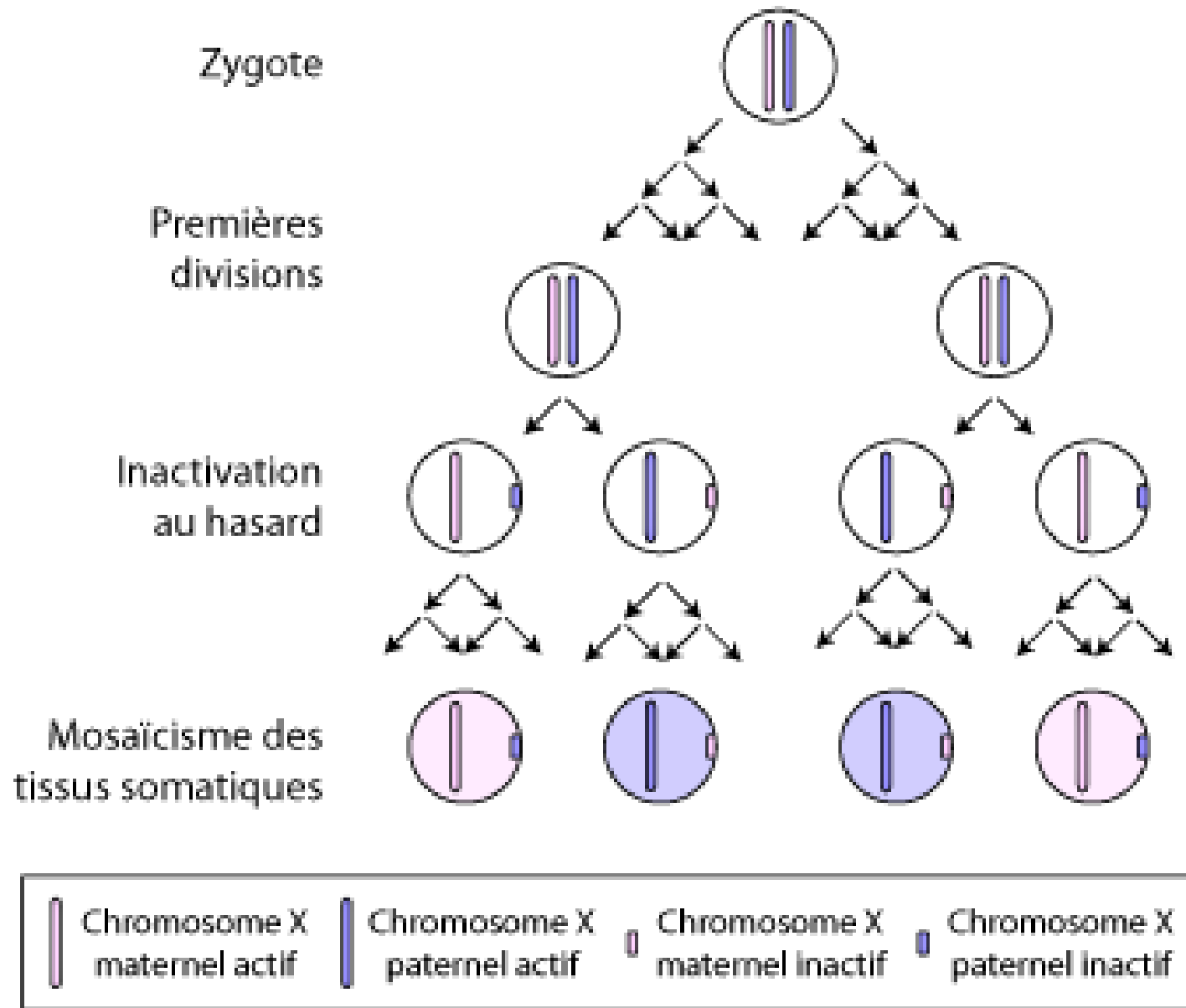


5. Inactivation de l'X (lyonisation):

- Complique les transmissions liées à l'X

Inactivation au hasard

Rend difficile la distinction entre dominant et récessif



V . Anomalies chromosomiques:

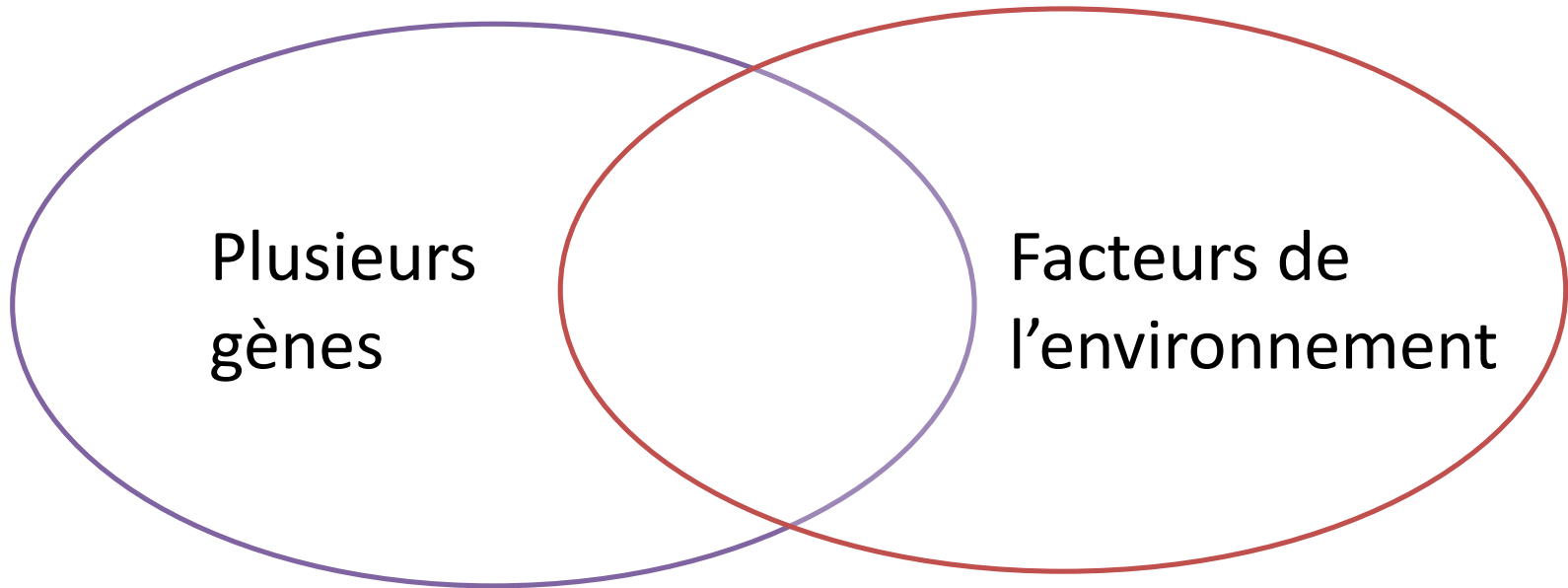
Maladies cytogénétiques:

Excès ou défaut de gènes contenus dans un chromosome.

MALADIES	IMPORTANCE	INCIDENCE
Syndrome de Down	Trisomie 21 : retard mental modéré ; risque lié à l'âge maternel.	Environ 1/800
Trisomie 18	La présence de l'autosome supplémentaire est associé à des malformations congénitales multiples et sévères chez les nouveau-nés.	1/8000
Trisomie 13		1/25000
Syndrome XXX	Caryotype anormal fréquent ; peut être associé à des difficultés d'apprentissage et une infertilité ; souvent le phénotype est normal.	Environ 1/1000 filles
Syndrome XYY		Environ 1/1000 garçons
	Caryotype anormal fréquent ; peut être associé à des difficultés de comportement; souvent le phénotype est normal.	

3. Maladies multifactorielles:

Dépend à la fois:



- Sa transmission est non mendélienne.
- Il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement des gènes mais c'est la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique.

MALADIES	IMPORTANCE	INCIDENCE
Diabète sucré	Défaut de production d'insuline par les cellules du pancréas	1/10 à 1/20
Certaines formes de cancers	Le rôle de l'hérédité dans un grand nombre de cancers semble important	>1/3

Merci pour votre attention