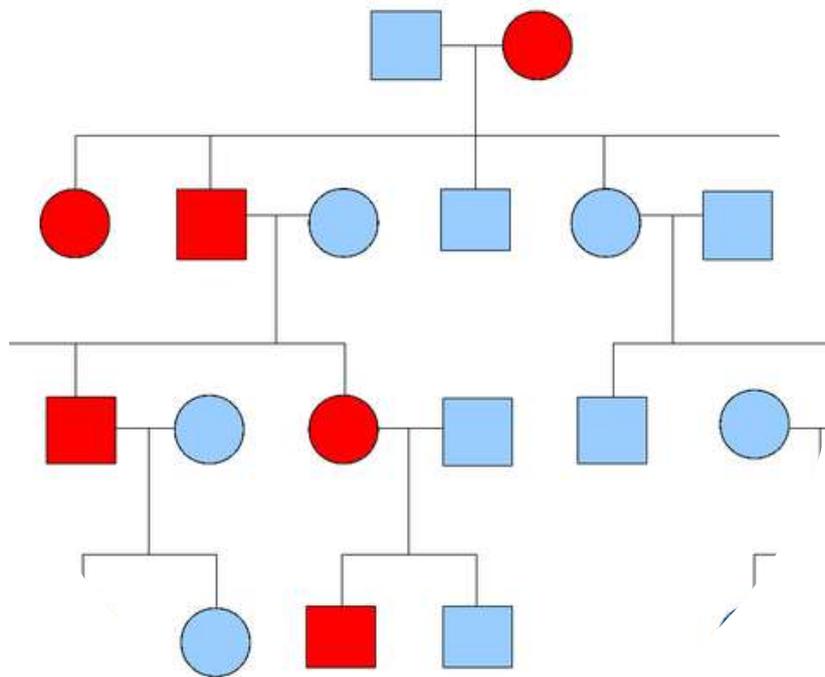


# Génétique



## SCIENCES DE LA VIE



### Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



### Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



### Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



***UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI  
FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE***



# **GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE**

S5

2020-2021

Pr: Mme BENIOURI R.

# **GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE**

- **CHAPITRE I:**

**I- INTRODUCTION GENERALE**

**II- CLASSIFICATION DES MALADIES GENETIQUES**

**III- GENOME HUMAIN**

**IV- GENETIQUE FORMELLE**

- **CHAPITRE II:**

**ANOMALIES CHROMOSOMIQUES**

**CHAPITRE III:**

**MUTATIONS GENIQUES ET REPARATION DES  
DOMMAGES A L'ADN**

**Le concept fondamental de la génétique** est que

*Les caractères héréditaires sont déterminés par les éléments de l'hérédité qui sont transmis des parents à leurs descendants lors de la reproduction ; ces éléments de l'hérédité sont appelés gènes.*

**Qu'est-ce que le patrimoine génétique ?**

**= Informations héritées des parents déterminant un individu**

Appliquée à l'espèce humaine, **la génétique conserve toutes ses normes.**

Cependant, confronté à des difficultés expérimentales, le dépistage des mouvements alléliques a imposé des nouvelles méthodes et a additionné de nouveaux critères de raisonnement.

### **a- les difficultés expérimentales :**

- un nombre important de chromosomes ( $2n = 46$ ).
- Les générations successives sont très espacées (en moyenne 25 ans).
- Le nombre des descendants est statistiquement faible.
- Avec chaque acte reproducteur, les gamètes répondent à la même distribution aléatoire.
- L'impossibilité de réaliser une reproduction orientée.

### **b- les méthodes utilisées :**

- la réalisation de pedigrees (arbres généalogiques).
- la réalisation de caryotypes par la cytogénétique classique et la cytogénétique moléculaire.

### **c-Génétique moléculaire**

- Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques
  - Applications de la génétique moléculaire au diagnostic.
- Bases de données et outils bioinformatiques utiles en génétique.

# GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

## I. Génétique humaine

- Les maladies génétiques et maladies héréditaires
  - Hérité extra chromosomique
- Notion de cytogénétique : (Caryotype et aberration chromosomique de nombre et de structure)

## II. Génétique moléculaire

- Bases moléculaires des mutations géniques
  - Les systèmes de réparation
  - Mécanismes de recombinaison homologue
- Les éléments génétiques mobiles : les transposons (structure, mécanisme et intérêt)

# CHAPITRE I:

# GÉNÉTIQUE HUMAINE

## I- INTRODUCTION GENERALE

La génétique humaine a pour missions de **comprendre**,  
**d'expliquer** la survenue d'anomalies génétiques  
chez certains nouveau-nés,  
de les **diagnostiquer** (le plus tôt possible afin de permettre  
un éventuel traitement précoce)  
et actuellement même de les **dépister** avant la naissance.

Pendant très longtemps seules des études statistiques reposant  
sur la collecte d'informations au sein  
de familles touchées par telle ou telle anomalie génétique  
permettaient au mieux **d'évaluer**  
**un risque de voir naître un enfant malade.**

Depuis que les **analyses biochimiques** et surtout **l'analyse  
directe de l'ADN** se pratiquent couramment,  
le dépistage est venu **transformer la probabilité en certitude.**

- **Comment peut-on évaluer le risque génétique ?**
  - **Quelles sont les méthodes de dépistage et de diagnostic des anomalies génétiques?**
  - **Quelles sont les techniques mises en œuvre dans la thérapie génique ?**
- Deux définitions utiles :

### **Dépistage**

Recherche de signes décelables d'une maladie qui ne s'est pas encore manifestée ;

### **Diagnostic**

Identification d'une maladie par ses symptômes.

Avec les progrès techniques de **la biologie moléculaire**, la connaissance du rôle des gènes et de leurs éventuelles mutations dans l'apparition et le développement de nombreuses maladies a progressé de façon exponentielle.

## II- CLASSIFICATION DES MALADIES GENETIQUES

### 1° Maladies chromosomiques:

- Anomalies de nombre ou de structure des chromosomes.
    - Retrouvées chez environ 1% des nouveau-nés.
- Présentes dans 50% des avortements spontanés.

### 2° Maladies monogéniques : maladies Mendéliennes.

- Mutation dans **un gène donné**.
- Responsables de 5 à 10% de la mortalité infantile.

### 3° Maladies multifactorielles ou polygéniques

- Dues à l'interaction de plusieurs gènes,

dont certains peuvent avoir un effet majeur et d'autres un effet mineur,  
Et de facteurs environnementaux.

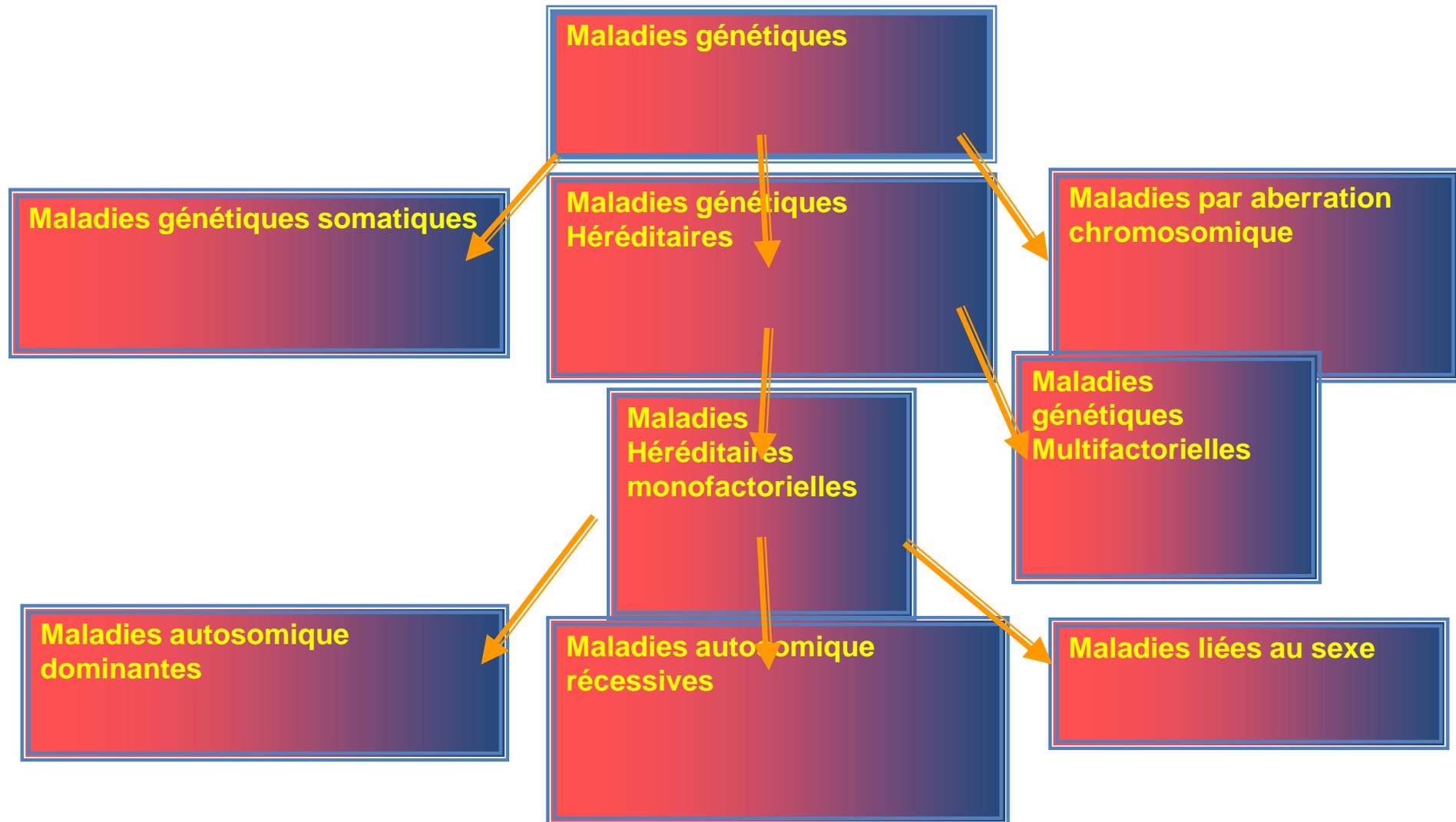
4° Maladies Épigénétiques : anomalies de l'expression d'un ou plusieurs gènes par modification de la chromatine

### 5° Maladies mitochondriales extra nucléaires

### 6° Maladies génétiques des cellules somatiques

- L'anomalie génétique n'est présente que dans certaines cellules somatiques: le prototype de cette famille est **le cancer**.

La génétique humaine est la science des variations biologiques humaines en relation avec les maladies.



# A – LES MALADIES CHROMOSOMIQUES

Dans un certain nombre de syndromes cliniques, il est possible de rattacher les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'individu à des altérations du caryotype.

Les anomalies portent soit sur le nombre des chromosomes (chromosomes en excès ou en moins), soit sur leur structure.

– visibles au microscope (exemple par FISH)  $\rightarrow \geq 4$  Mb

- ❖ **syndrome Down** (trisomie 21);
- ❖ **syndrome Turner** (monosomie X);

**Remarque:**

Les maladies chromosomiques sont des maladies génétiques mais (avec rares exceptions) **ne sont pas héréditaires.**

# **B- MALADIES GENETIQUES HEREDITAIRES**

**Les anomalies géniques** pour lesquelles le **caryotype est normal**, le problème se situant au niveau **d'un gène**.

L'hérédité mendélienne classique ou **monogénique** est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant, récessif ou lié au chromosome sexuel X (ou Y):

**→ l'altération au niveau d'un gène est nécessaire et suffisante pour s'accompagner de l'apparition de la maladie génétique.**

**Certaines variations ne sont pas pathologiques = polymorphisme.**

- **Les découvertes sur la structure de l'ADN,**
  - **le code génétique,**
  - **le génome et l'observation de caractères** et
- **maladies génétiques ne répondant pas aux lois de la génétique formelle** (hérédité mendélienne) ont orienté les chercheurs vers la définition d'autres modes de transmission dont ceux reliés à **l'hérédité multifactorielle** et **l'hérédité mitochondriale**

# C- L'HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE

Par contre l'hérédité multifactorielle fait appel à la synergie de gènes et facteurs environnementaux = les maladies génétiques complexes:

➔ **les maladies qui possèdent un déterminisme manifestement génétique mais dont la transmission ne correspond à aucun des modes mendéliens classiques de transmission, ni à un mode de transmission de type mitochondrial.**

Il s'agit d'un déterminisme génétique polygénique:  
de nombreuses altérations aux niveaux de **nombreux gènes**

## Monogénique

• 1 gène 1 maladie

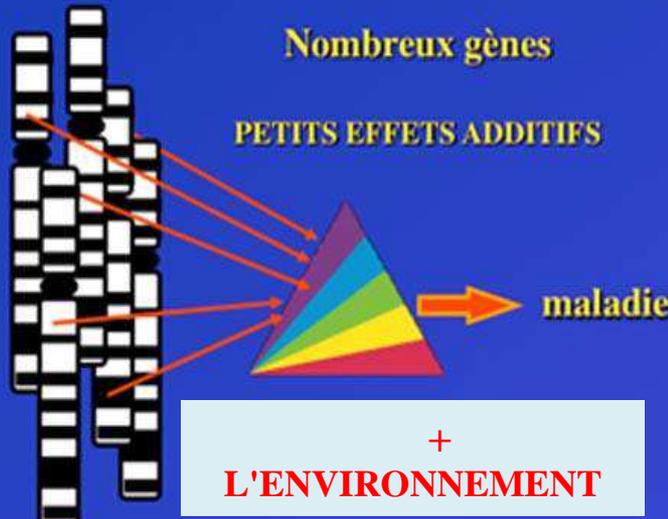
EFFET MAJEUR



## Polygénique

Nombreux gènes

PETITS EFFETS ADDITIFS



sont  
les déterminants  
multiples de la maladie.

Ces maladies résultent  
de **l'interaction**  
**des gènes entre eux**  
**et avec**  
**l'environnement.**

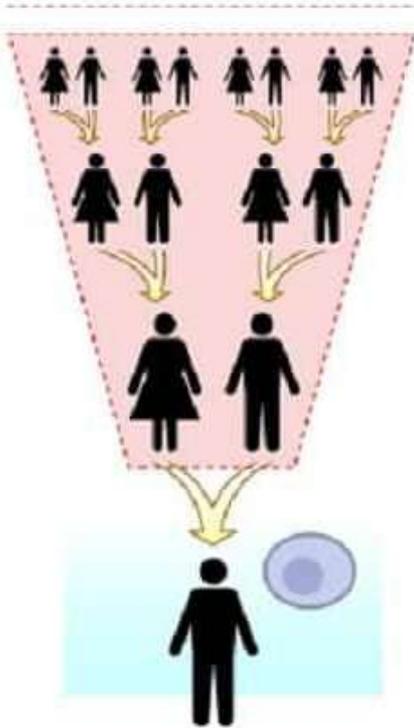
# D - L'HÉRÉDITÉ MITOCHONDRIALE

L'hérédité mitochondriale = extra nucléaire ne peut-être transmise que par la mère dont les cellules contiennent un nombre variable de mitochondries.

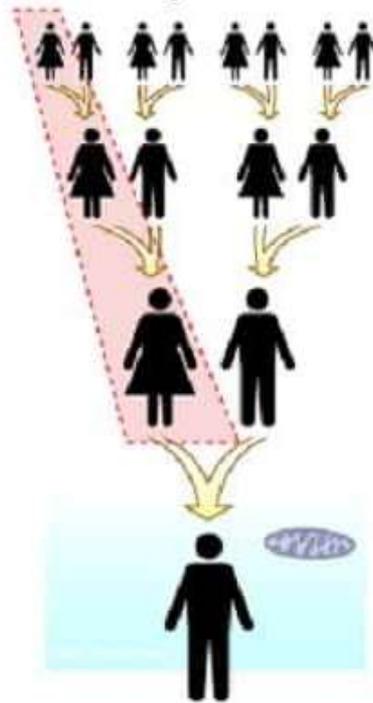
On considère généralement que l'ADN mitochondrial n'est hérité que des mères.

**Mais une nouvelle étude a trouvé une transmission de l'ADN mitochondrial paternel.**

L'ADN nucléaire est transmis par l'ensemble des parents / ancêtres d'un individu



L'ADN mitochondrial est transmis de manière matrilineaire (l'homme ne transmet pas cet ADN)



Lors de la fécondation, des mitochondries du spermatozoïde peuvent entrer dans l'ovule, mais il existe des mécanismes pour détruire ces mitochondries paternelles.

**C'est pourquoi l'on considère habituellement que seul l'ADN mitochondrial maternel se transmet d'une génération à la suivante. Des chercheurs ont trouvé des familles dans lesquelles l'ADN mitochondrial paternel n'a pas été détruit lors de la fécondation !**

# E- MALADIES GENETIQUE: DES CELLULES SOMATIQUES

Contrairement aux trois catégories de maladies génétiques exposées, où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme,

y compris les cellules germinales,

et peut être transmise aux générations suivantes (= **maladies héréditaires**), ces maladies génétiques ne surviennent que dans **les cellules somatiques spécifiques**.

**En fait, une maladie génétique ne sera héréditaire que si elle intéresse les cellules germinales,**

**c'est-à-dire si le gène modifié se retrouve dans les gamètes, ovules et spermatozoïdes.**

Le modèle en est **le cancer**,

état dans lequel le développement de la malignité est la conséquence de mutations dans les gènes contrôlant la croissance cellulaire.

## DEFINITIONS:

Il est utile, pour commencer de faire quelques distinctions:

§ Une maladie congénitale est présente à la naissance.

(la rubéole contactée au cours de la grossesse peut engendrer des anomalies congénitales).

§ 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.

*Une maladie congénitale est présente à la naissance;  
elle peut être génétique ou non*

*• A l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie*

**Une maladie génétique peut ne pas être héréditaire :**

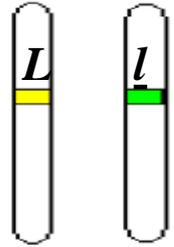
par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales, cellules somatiques qui ne participent pas à la reproduction sexuée.

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**

# Glossaire

• Gène = Un déterminant héréditaire d'un caractère donné



• Allèles = Les différentes formes d'un gène particulier

*Exemple:* *L* et *l* sont des allèles car ils correspondent à des formes alternatives du gène déterminant la forme de la graine.

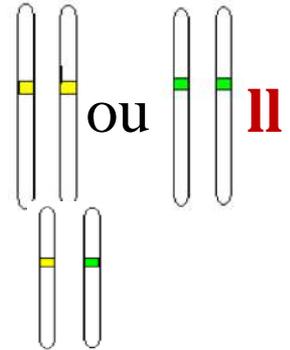
• Génotype = composition allélique d'un individu

(sa composition moléculaire)  *LL*, *Ll* et *ll* sont des exemples de génotypes possibles pour les allèles **L** et *l*.

• Phénotype = résultat de l'expression des allèles d'un individu

(Les propriétés observables) Par exemple, une graine ayant le phénotype [lisse] = [ **L** ] peut avoir le génotype *LL* ou *Ll*.

• Homozygote = individu présentant 2 allèles identiques: **LL**



• Hétérozygote = individu présentant 2 allèles différents: **Ll**

• Dominant = allèle s'exprimant indépendamment du 2ème

• Récessif = allèle exprimé uniquement à l'état homozygote

## \*- MONOHYBRIDISME:

**croisement deux lignées pures ne différant que par un seul caractère  
(croisement à un seul facteur).**

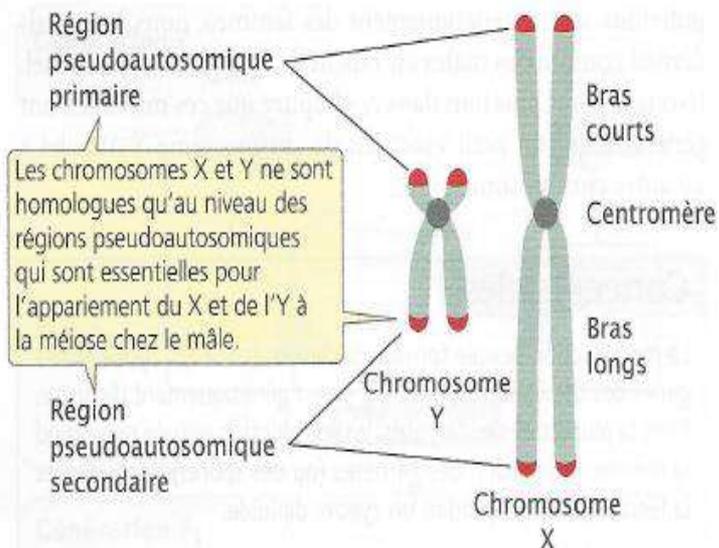
## \*- DIHYBRIDISME :

**Cas d'un croisement faisant intervenir deux couples d'allèles  
(2 gènes)**

## \*- TRANSMISSION AUTOSOMIQUE

**Caractéristiques gènes situés sur les autosomes:**

**Chez l'homme, on a 22 paires d'autosomes  
les 2 sexes sont atteints avec une fréquence égale.**



## \*- TRANSMISSION LIÉE AU SEXE

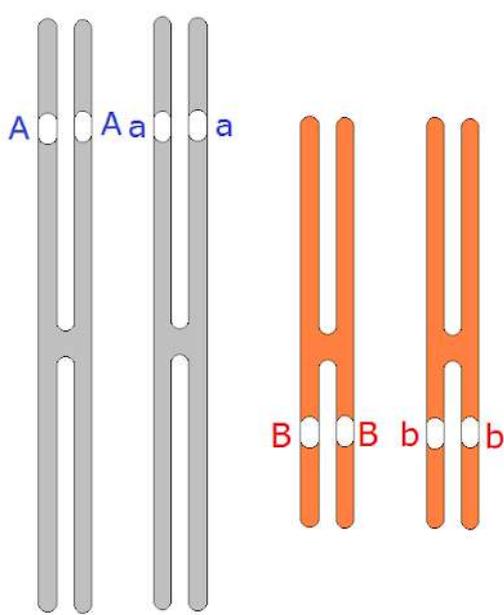
**Gènes situés sur les chromosomes  
sexuels X ou Y**

## \*- LES 2 GÈNES SONT INDÉPENDANTS

**c'est-à-dire portés par deux paires de chromosomes différents**

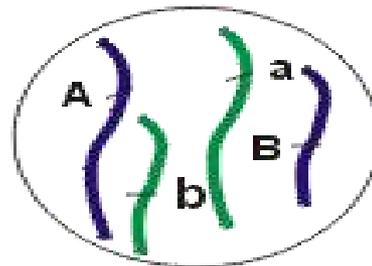
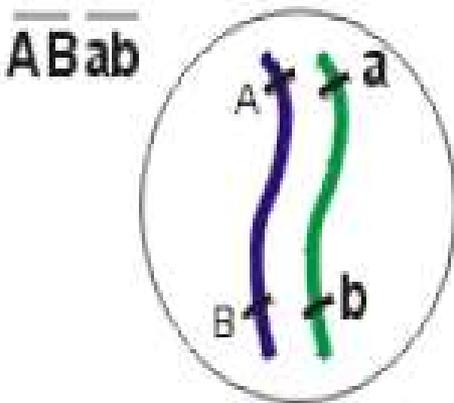
**A et a sur une paire,**

**B et b sur une autre.**



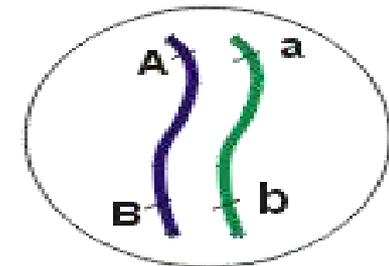
## LES 2 GÈNES SONT DÉPENDANTS ou LIÉS

**c'est-à-dire portés par la même paire de chromosomes.**



**AaBb**

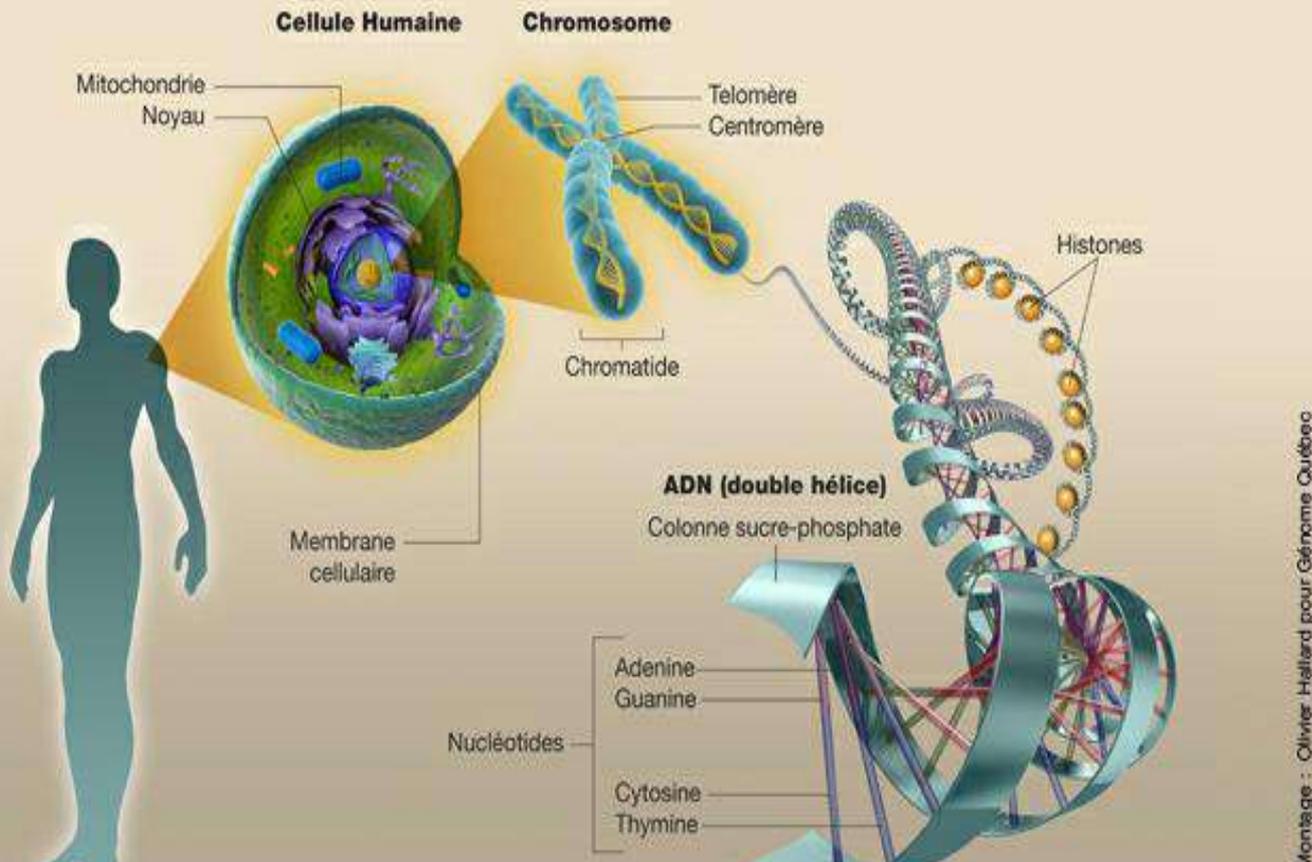
Gènes non liés



**A B a b**

Gènes liés

# III- GENOME HUMAIN

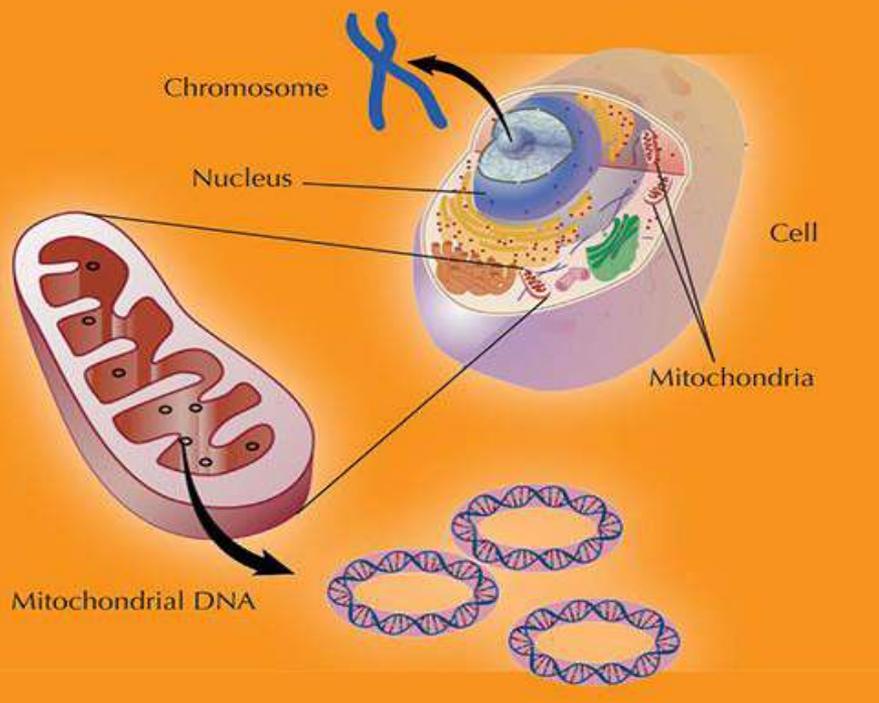


## GENOME NUCLEAIRE HUMAIN

**Le corps humain est constitué de milliards de "cellules" ( $10^{13}$ ) comportant chacune un noyau.**

**Ce noyau renferme toute notre information génétique.**

**Celle-ci est contenue dans nos chromosomes (46 chromosomes) qui contiennent eux-mêmes notre ADN.**



## A- ORGANISATION DU GENOME HUMAIN

**Dans chaque cellule humaine :**

**\*- 1 noyau contenant 46 chromosomes**

**(25 000 à 30 000 gènes codants):**

**➔ GENOME NUCLEAIRE**

**\*- ≈ 100 à 1000 mitochondries avec**

**≈ 5-10 molécules d 'ADN / mitochondrie**

**La molécule d 'ADN mitochondrial :**

**- ADN double brin et circulaire**

**- 16 569 pb chez l 'homme(37gènes).**

**➔ GENOME MITOCHONDRIAL**

**Ce génome a une transmission maternelle uniquement**

**- organisé en nucléoïde et non associé à des histones**

**- 1 à 2% de la masse totale d 'ADN de la cellule**

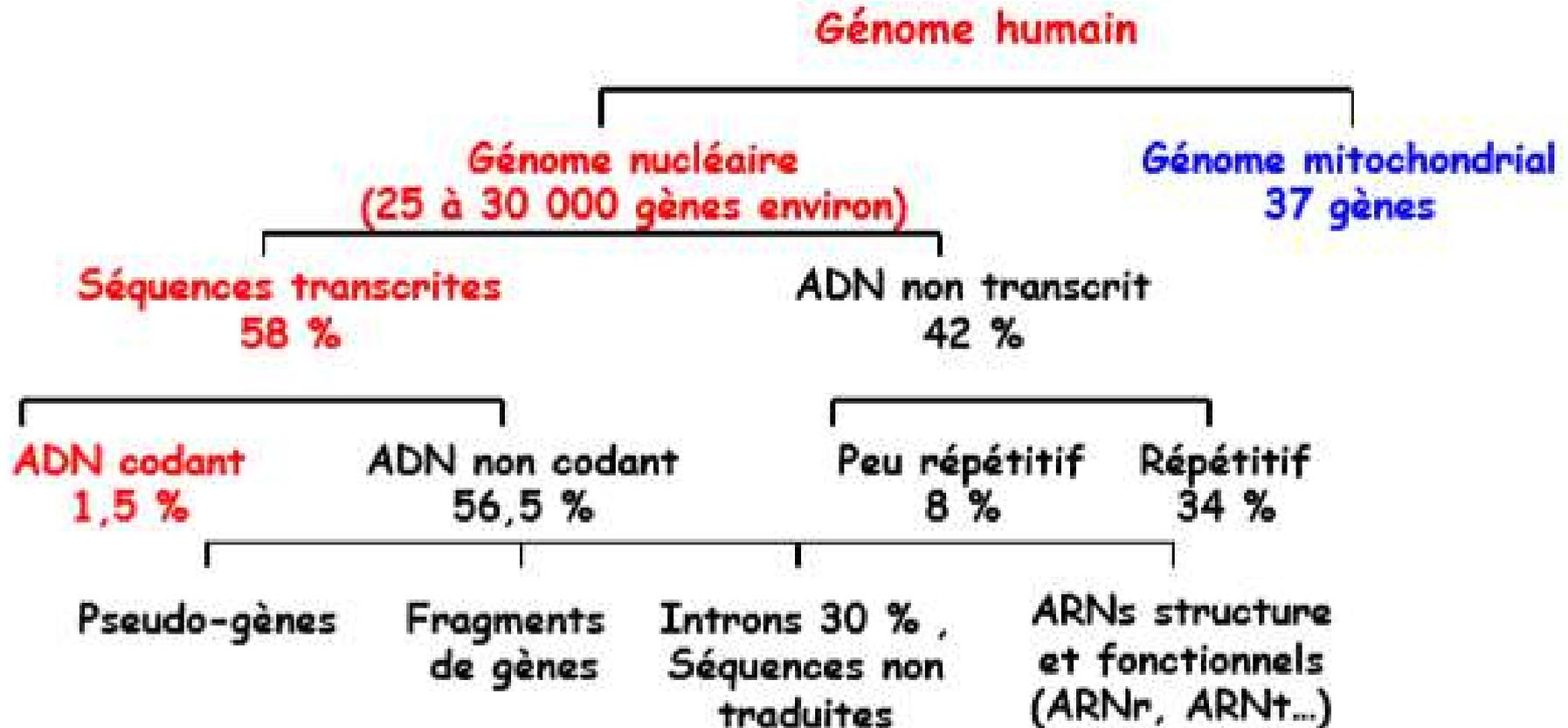
# ORGANISATION DU GENOME HUMAIN

1- génome nucléaire humain haploïde  $\approx 3,2 \cdot 10^9$  pb et  $\approx 25\ 000$  gènes

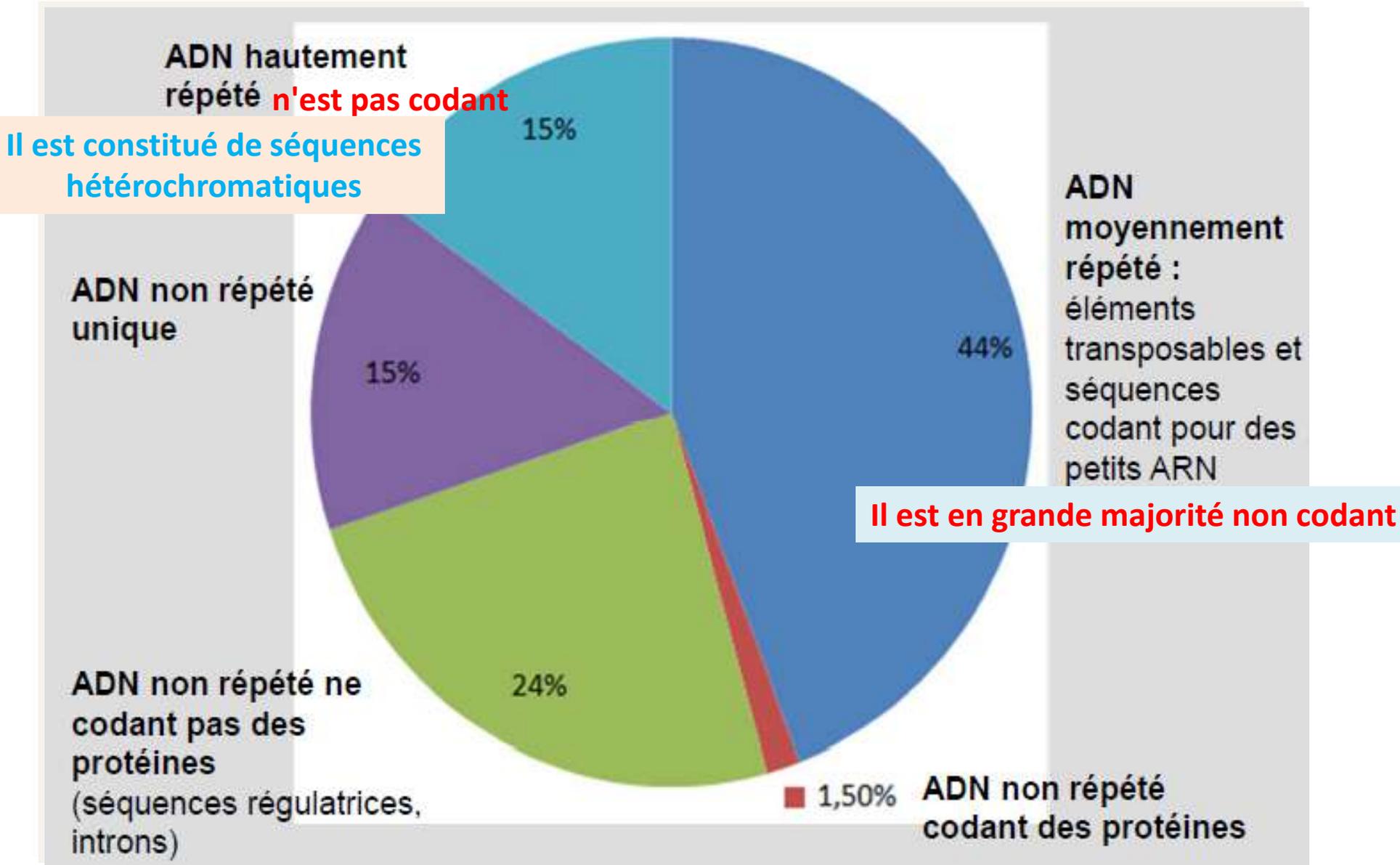
**Le génome humain est composé de 3 272 millions de nucléotides.**

- **2%** utilisés pour la synthèse des protéines

**= ADN codant  $\approx 25\ 000$  gènes actifs** codant pour 1 ou plusieurs protéines.



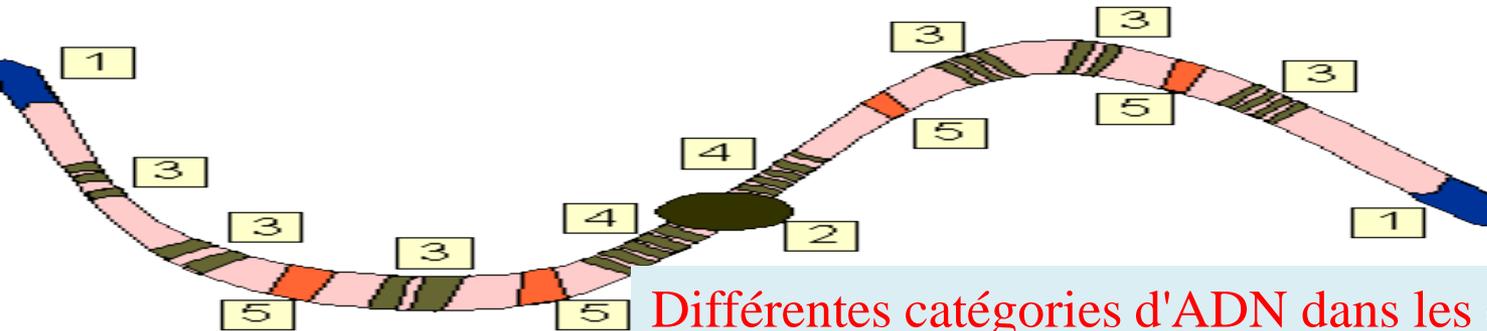
# 1- Types de séquences d'ADN dans le génome humain nucléaire



## 2- Représentation schématique des différentes zones composant un chromosome :

Un chromosome contient une seule molécule d'ADN et des **dizaines de milliers de paires de bases**.

- **Le chromosome 1** contient le plus grand nombre de gènes estimés (environ **3000 gènes**) tandis que le chromosome Y en a le moins (**231**)



Différentes catégories d'ADN dans les cellules eucaryotes :

§- ADN génique

§- ADN intergénique: ADN situé en dehors des gènes

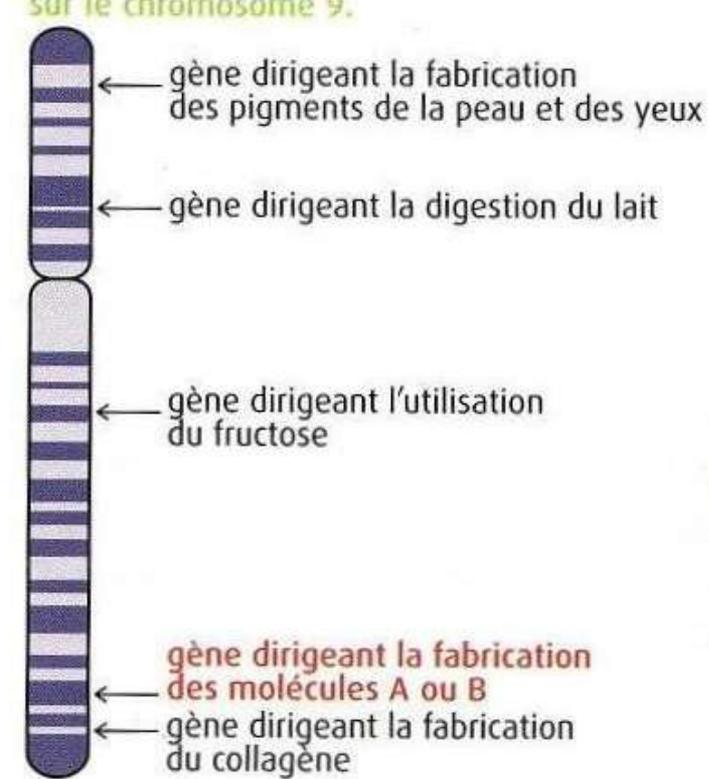
en [1], aux deux extrémités du chromosome, les télomères ;

en [2], le centromère ;

en [3], les séquences non codantes modérément répétitives;

en [4], les zones très répétitives (zones Alu de 300 BP),  
ne correspondant pas à un gène ;

en [5], les gènes.



## L'ADN en chaque chromosome constitue beaucoup de gènes.

L'ADN contient également les grandes séquences qui ne codent pour aucune protéine et leur fonctionnement n'est pas connu.

**Le gène de la région codante code les directives qui permettent à une cellule de produire une protéine ou une enzyme spécifique.**

En dehors des gènes, reste de l'ADN a en fait **des fonctions biologiques** et est **essentiel à la vie**.

→ Il a un rôle majeur dans **la régulation de l'expression des gènes**.

Reste de l'ADN était considéré comme de l'ADN poubelle (junk DNA (1972),

des mutations dans ces régions pourraient induire des maladies,

→ 80% du génome (incluant les gènes) a un rôle dans le codage d'ARN régulateurs (depuis 2012).

# Ces gènes non codants peuvent-ils être considérés comme des gènes ?

Oui,

car la définition d'un gène ne se réduit plus au fait d'engendrer une protéine.

Plus largement, un gène est une région transcrite du génome.

Ce qui signifie que la séquence correspondant au gène est transcrite en un **ARN**,

**certains de ces ARN étant ensuite traduits en protéine, quand d'autres agissent directement sur la biochimie de la cellule en interagissant avec d'autres ARN ou avec des protéines.**

Cette **population de gènes non codants** pourrait aujourd'hui, selon certaines estimations, approcher les **100 000 !**

**Le rôle des gènes non codants** se dévoile peu à peu.

Il se situerait au niveau **de la régulation fine des protéines.**

Par ailleurs, leur activité est très dépendante du type de cellule : ils ont tendance à fonctionner de manière on/off selon l'organe auquel les cellules sont rattachées.

### 3- ADN génomique et gènes:

**Gène** : unité d'information génétique qui peut être transmise par un individu à sa descendance et qui correspond à une séquence d'acide nucléique permettant de spécifier la synthèse d'un ARN (ARNt, ARNr, ARNsn...) ou d'une chaîne polypeptidique par traduction d'un ARNm.

les gènes ont des tailles variables :

- gène de l'insuline : **1 400 pb**

- gène **CFTR** : **250 000 pb**

- gène de la **dystrophine** : **2 400 000 pb**

**\*- Gènes uniques** : 2 copies (allèles) / cellule.

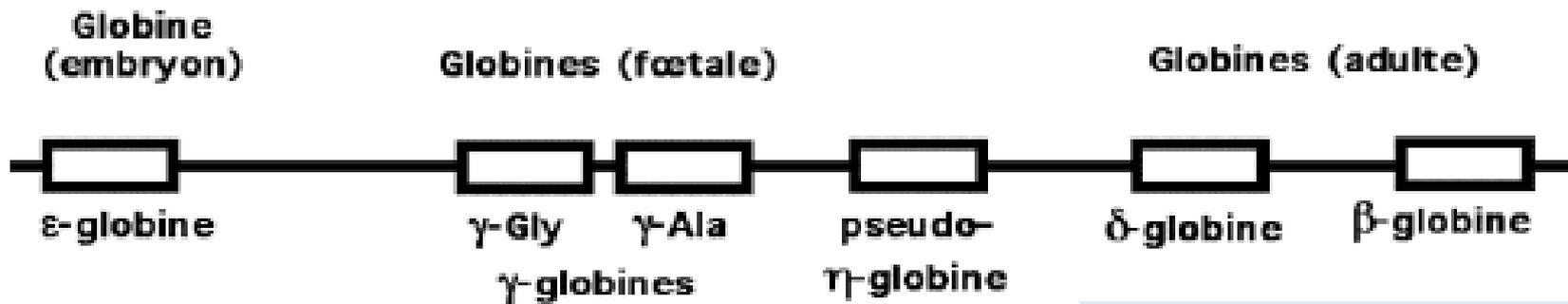
**\*- Gènes multicopies** : ARNt, ARNr, gènes des histones...

-  $\approx$  2000 gènes ARNr 5s sur le chromosome 1

- 280 copies des ARNr 28s, 5.8s, 18s en 5 groupes sur chromosomes:  
**13, 14, 15, 21, 22.**

**\*- Familles multigéniques** « complexes »

- familles des gènes de l' $\alpha$ -globine (4 gènes, chromosome 16) et de la  $\beta$  – globine (5 gènes, chromosome 11)



## LE CHROMOSOME 11

Plusieurs gènes existent pour exprimer les chaînes d'acides aminés qui constituent l'hémoglobine :

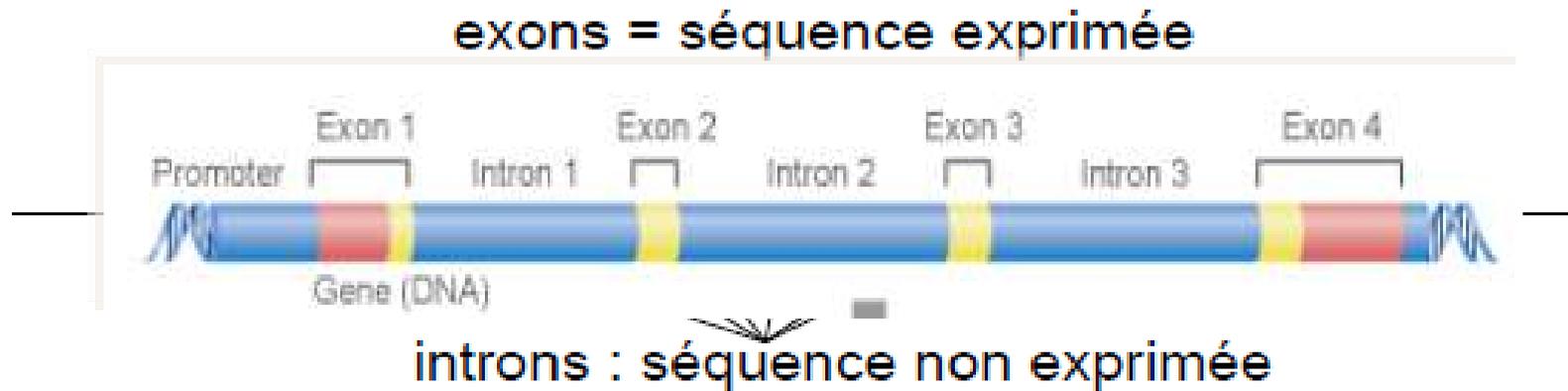
**$\alpha$ -globines sur le chromosome 16 et  
 $\beta$ -globines sur le chromosome 11.**

Sur le chromosome 11, il existe cinq gènes exprimés successivement au cours du développement de l'individu dans les hémoglobines embryonnaires, foetales et adultes.



- L'ensemble des cinq gènes constitue **un groupe de gènes (*cluster*)**.  
*De nombreux gènes sont dupliqués et constituent une famille multigénique* : gènes différents mais qui donnent des polypeptides très proches (qui exercent fonction voisines au cours de la vie cellulaire mais pas au même moment)

## - Les gènes ont une structure « en mosaïque »

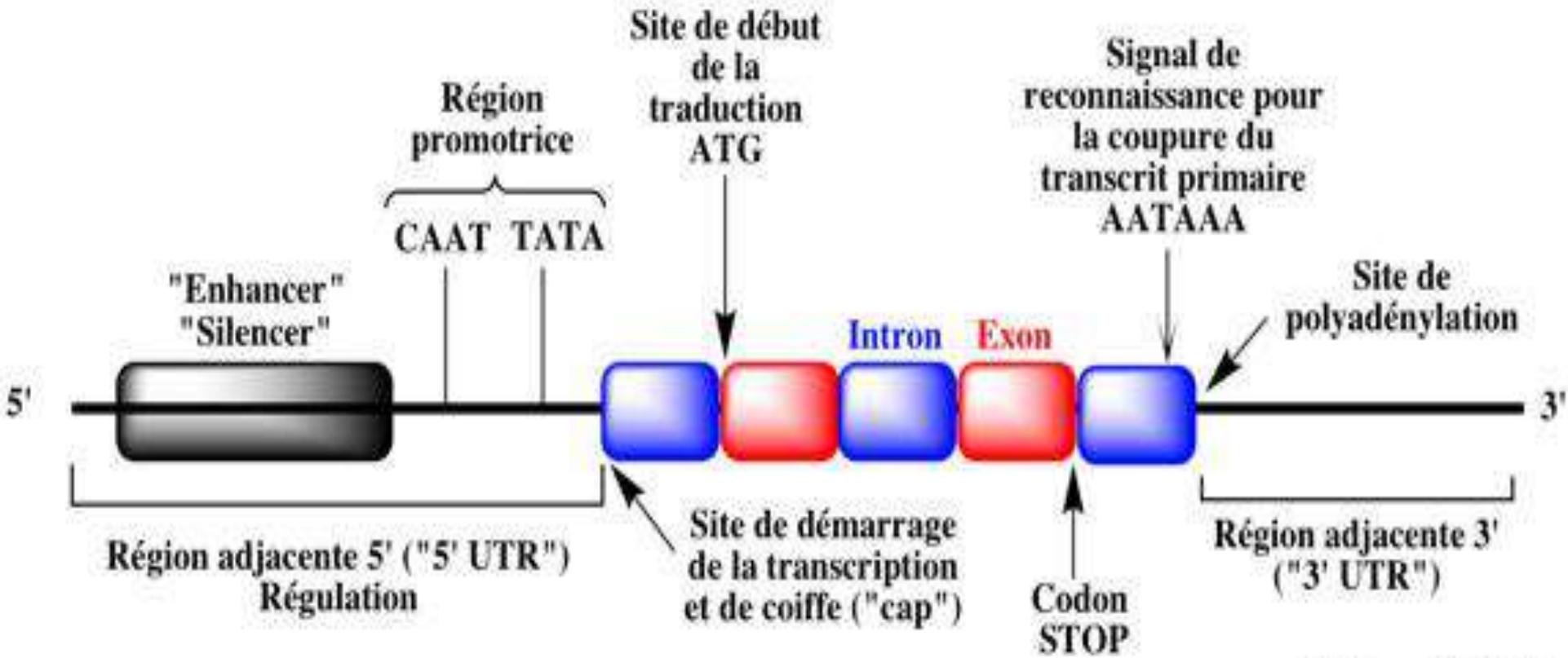


- |  |              |           |
|--|--------------|-----------|
| - gène de l'interféron $\alpha$ :      | 600 pb       | 1 exon    |
| - gène de la dystrophine :             | 2 400 000 pb | 79 exons  |
| - gène du récepteur de la ryanodine 1: | 161 000 pb   | 106 exons |

- **De nombreux gènes sont plus longs que leurs ARNm**

Cette différence provient d'interruptions séparant plusieurs parties d'une région codante d'ADN: **Exons** et **Introns**.

# B- L'ANAOMIE D'UN GENE HUMAIN

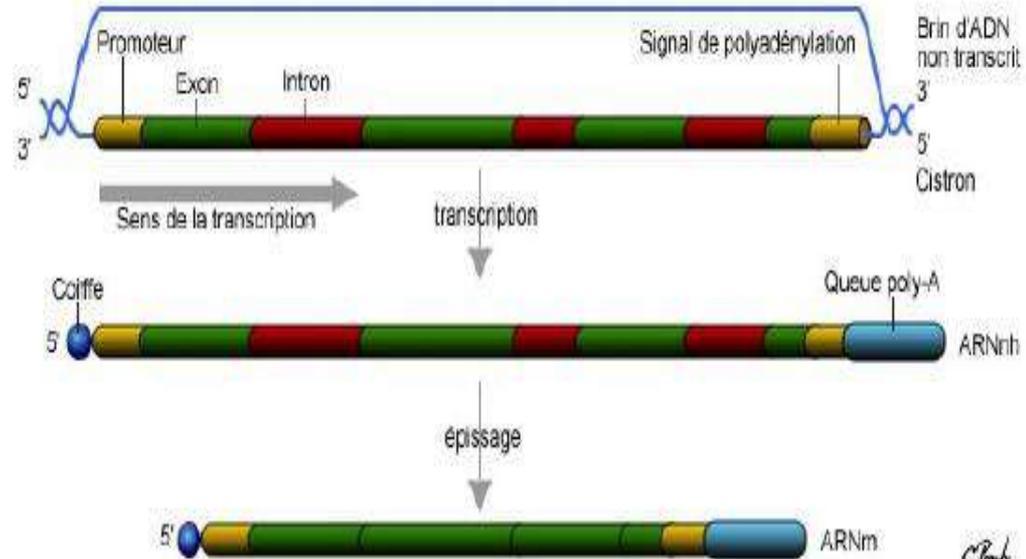


# 1- Particularités du génome des eucaryotes: (exemple: génome humain)

unité de transcription est monocystronique.

• **Exons** : séquences représentées dans l'ARN mature

• **Introns** : séquences intermédiaires, enlevées lors de la maturation du transcrit primaire.  
Délétées lors de l'épissage de l'ARN.

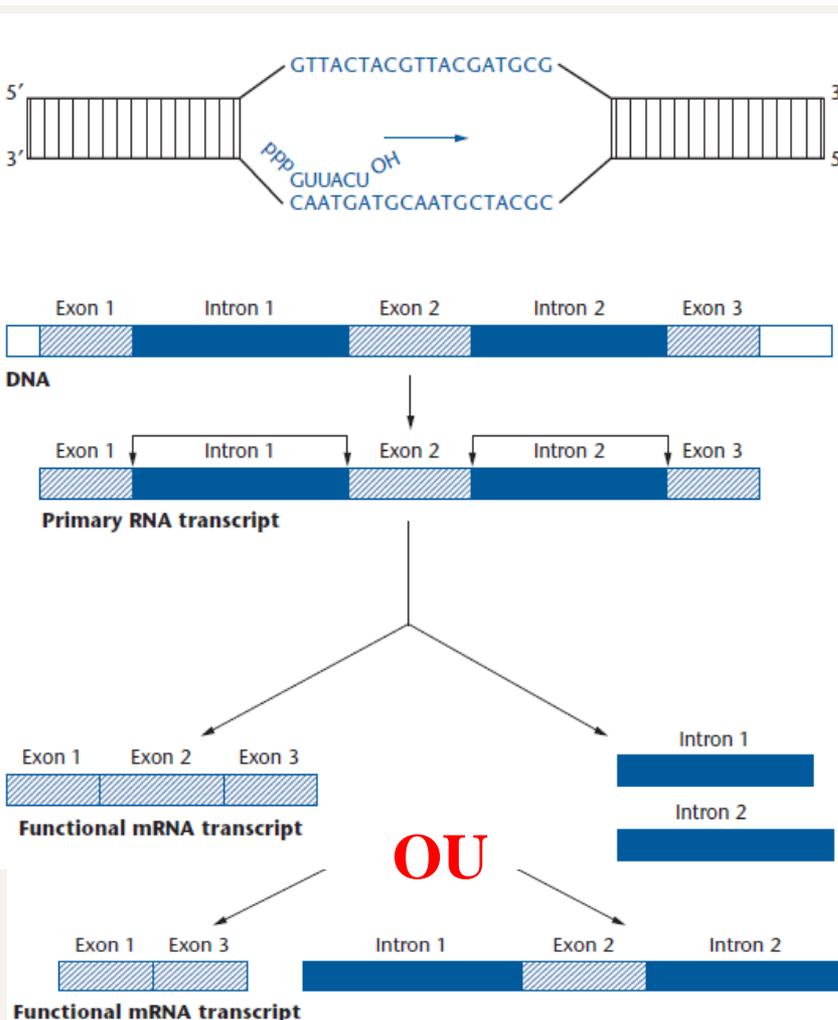


L'épissage est dit constitutif:

lorsqu'un exon est systématiquement inséré dans le transcrit mature.

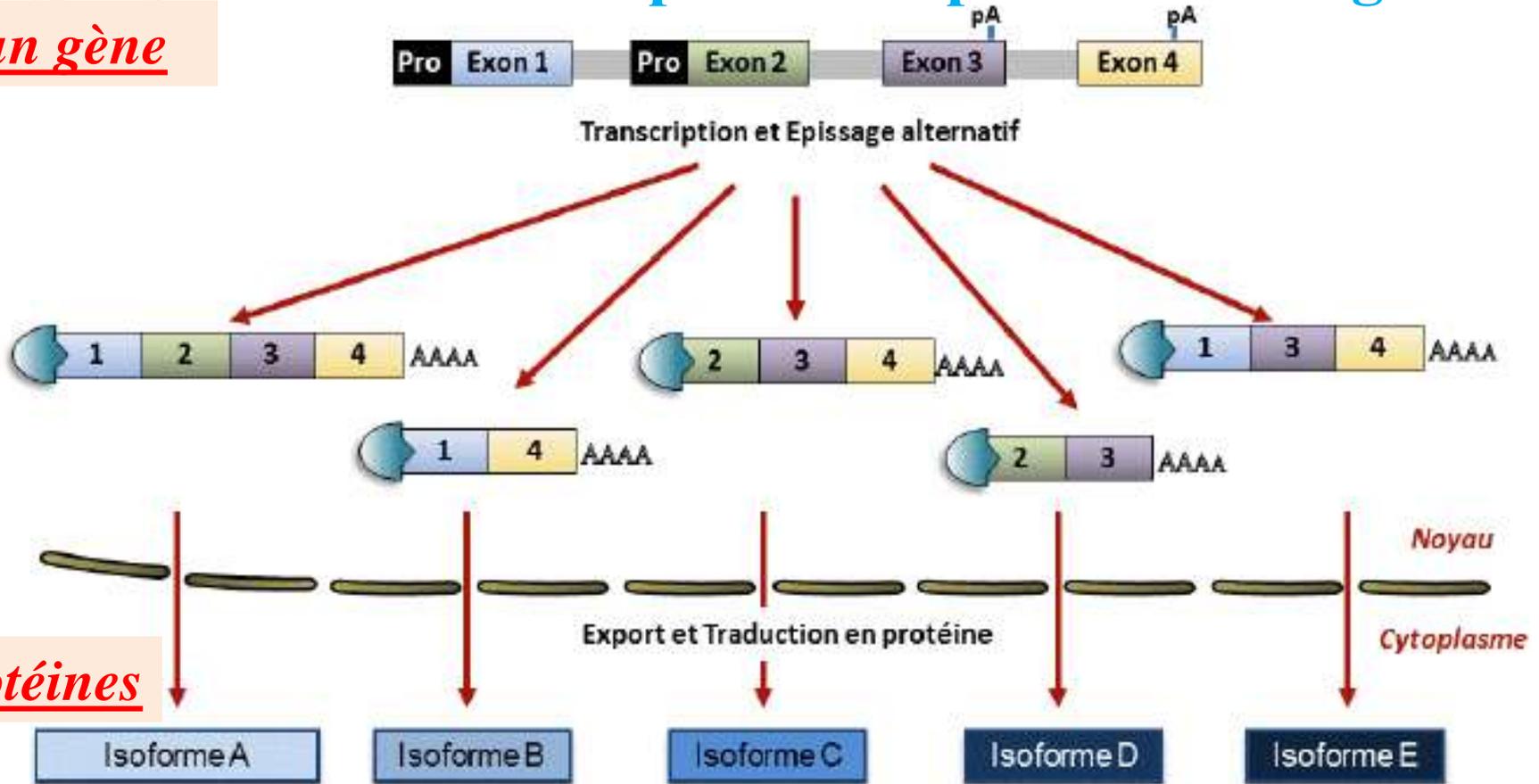
A l'inverse,

on parle d'épissage alternatif quand un exon peut être soit inclus soit exclu de l'ARN mature



# Les différentes étapes de l'expression d'un gène

un gène



Protéines

Durant l'épissage de l'ARN,

les exons sont soit conservés dans l'ARNm, soit ciblés en vue de leur élimination suivant diverses combinaisons qui mèneront à la création d'un réseau varié d'ARNm à partir d'un seul pré-ARNm.

Ce processus s'appelle **épissage alternatif de l'ARN** qui est un processus post-transcriptionnel essentiel et réglé avec précision.

En effet, il n'est pas obligatoire que tous les exons d'un gène soient inclus dans l'ARN messager mature,

certain exons sont donc considérés comme « alternatifs ».

**Ainsi un seul gène peut produire différents ARNm matures** et par conséquent, **plusieurs isoformes protéiques ayant des fonctions biologiques différentes, voire opposées.**

**Un gène doit plutôt être considéré comme une succession d'exons sélectionnés alternativement et permettant la production d'un ensemble de transcrits matures codant autant d'isoformes protéiques.**

Ainsi un gène est un message qui peut être interprété par la cellule de différentes manières pour assurer différentes fonctions biologiques selon ses conditions environnementales, son stade de développement et sa spécialisation.

Au moins **70 % des quelques** 25 000 gènes qui composent le génome humain **subissent un épissage alternatif** et que, en moyenne, **un gène donne naissance à 4 variants** issus d'un tel épissage, pouvant donner naissance à environ **100 000 protéines différentes** de par leur séquence et, du coup, leurs activités.

## En Conclusion:

Le gène est composé d'une séquence :

§- transcrite,

§- organisée en mosaïque : alternance d'exons et d'introns.

\* **les introns** = environ 100 à 10000 paires de bases :

séquences intercalées entre les exons, interrompent le gène (= **gènes discontinus** dans les cellules eucaryotes  $\neq$  pour les procaryotes),  
séquences transcrites en ARN mais non traduites en protéine : présentes dans le transcrit primaire puis éliminées au cours de la maturation, rôle mal connu.

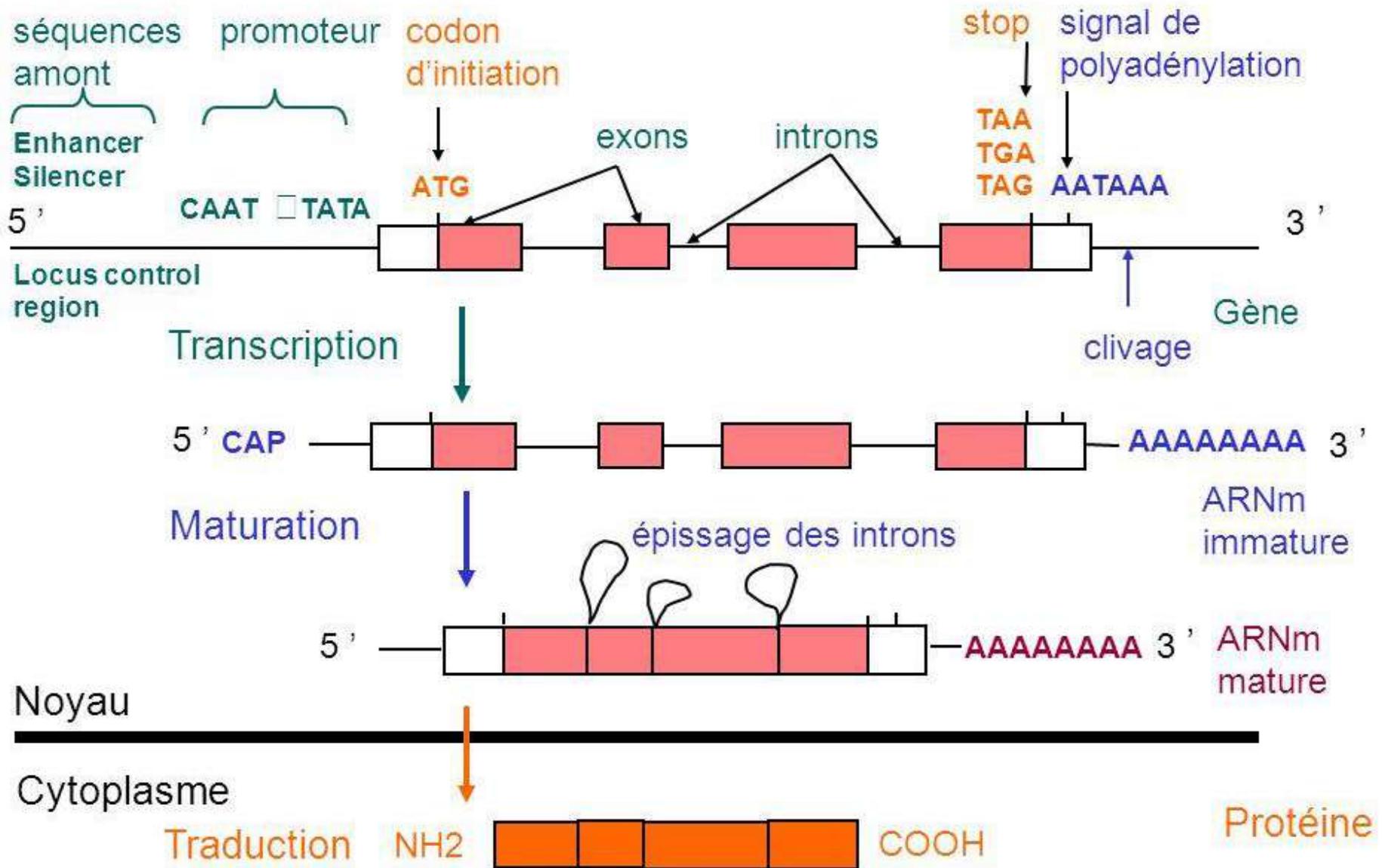
\* **les exons** : séquences de gènes exprimées, transcrites et traduites, environ 50 à 500 paires de bases

**Les gènes** représentent une information **très morcelée** :

exons = 1% ; introns = 25% du génome,

sont noyés dans une quantité considérable de séquences non codantes au sein du génome : séquences intergènes : 75% du génome ont une taille sans relation avec celle de la protéine pour laquelle ils codent.

# Expression d'un gène chez l'homme



# IV- GENETIQUE FORMELLE

=

## **HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE MONOGÉNIQUE**

(pour caractériser la transmission des maladies génétiques occasionnées par des mutations dans un seul gène.)

≠

## **MALADIES HÉRÉDITAIRES NON MENDÉLIENNES:**

**Elles concernent l'hérédité mitochondriale et les maladies multifactorielles (hérédité complexe).**

## A- Hérité mendélienne

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

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**".

On définit pour les maladies mendéliennes **quatre modes de transmission, § autosomique ou lié au sexe,**

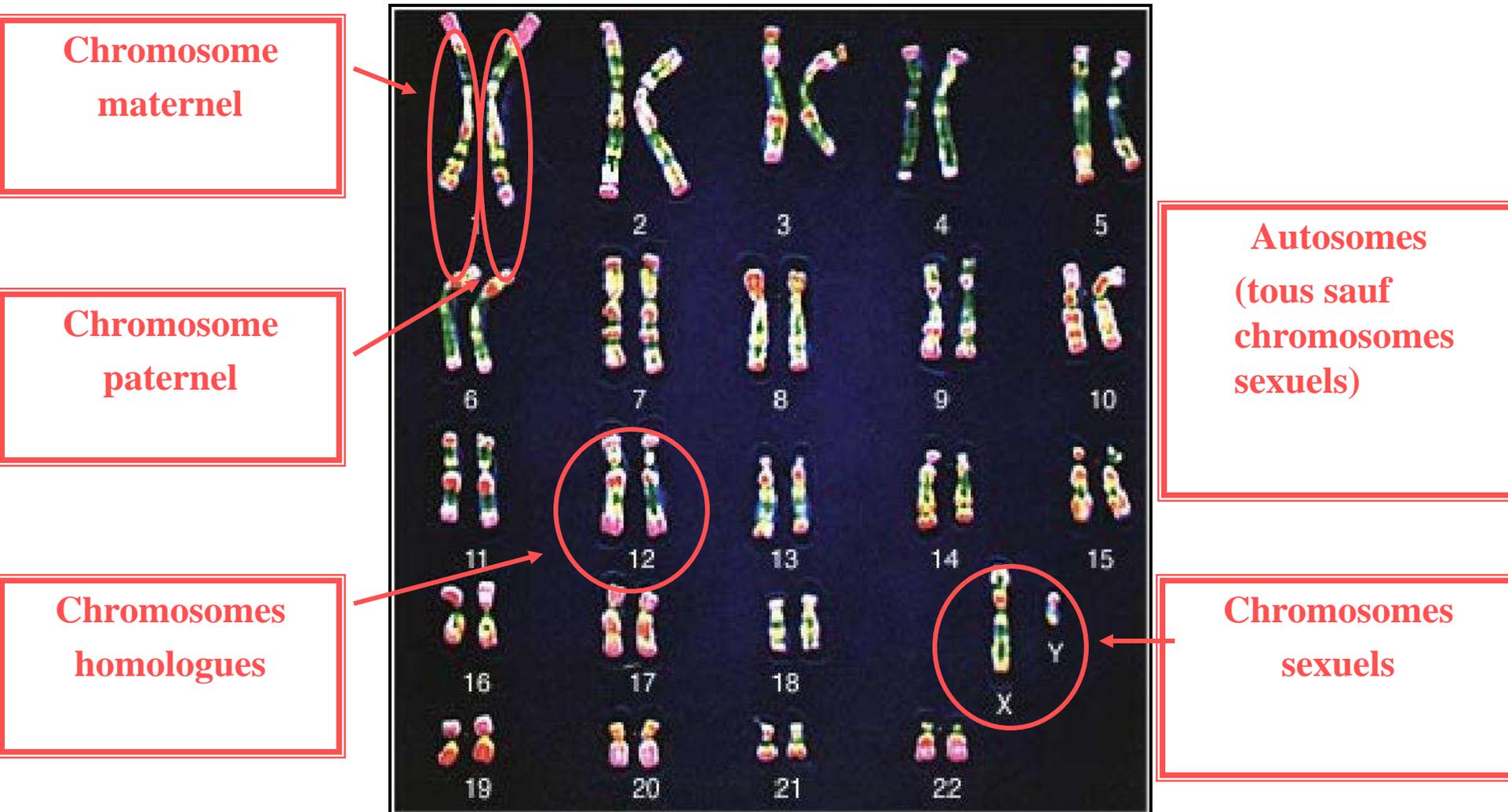
selon que le gène impliqué est localisé sur un **autosome** (22 paires d'autosomes) ou sur les **chromosomes sexuels X ou Y;**

**§ dominant ou récessif,** selon que la maladie est dominante ou récessive.

	Dominant	Récessif
Autosomique	DA	RA
Lié à l'X	DLX	RLX

# Les chromosomes de l'espèce humaine:

Toutes les cellules de l'organisme ( $2n$  chromosomes = 46),  
exceptées les cellules reproductrices ( $n$  chromosomes = 23),  
possèdent la même information génétique.



# Les eucaryotes ont **2 copies du message héréditaire**

(au contraire des procaryotes et des virus),

**1 paternelle et 1 maternelle** ;

2 allèles sont 2 alternatives d'un gène,  
situés à la même place (ou locus) sur  
les 2 copies du génome ;

le changement d'un caractère héréditaire au niveau

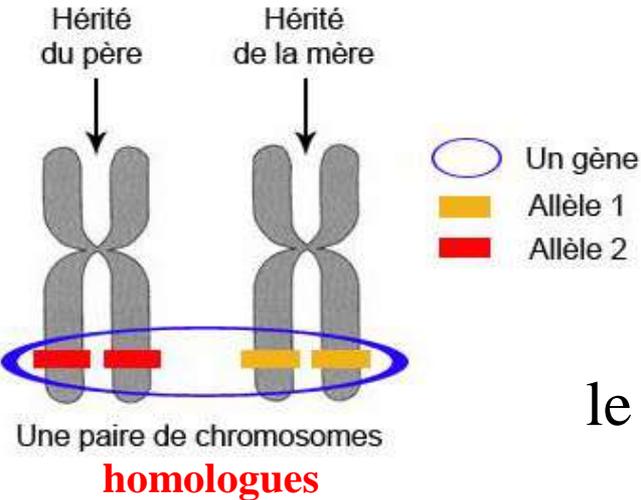
d'une des 2 copies du génome (chromosomes homologues) peut :

soit modifier le phénotype :

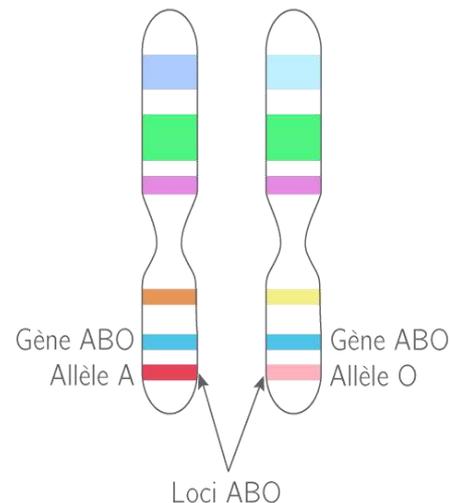
ce changement s'exprime sur le **mode dominant (D)**,  
soit ne pas modifier le phénotype : **gène récessif (R)**.

L'individu est  
de groupe A

Si 2 allèles s'expriment simultanément,  
les gènes sont dits codominants  
(ex: **système A,B,O**).



Paire de chromosomes 9



# 1- Hérité mendélienne monogénique

Le **gène** est l'unité d'information génétique.

Les allèles diffèrent entre eux par **mutation** mais le terme de mutation n'est pas synonyme de pathologie.

Une mutation peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse ou polymorphisme);  
quand **la mutation du gène entraîne une maladie**,  
on parle **d'allèle morbide**.

- § **> 6.000** maladies transmises sur un mode monogénique
  - § **Dans 85%**, gène connu.

On estime, par exemple, que **10% des maladies monogéniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte (maladies non congénitales)**.

# **RAPPEL: GENETIQUE HUMAINE**

Appliquée à l'espèce humaine, la génétique conserve toutes ses normes.

Cependant, confronté à des difficultés expérimentales:

**-un nombre important de chromosomes ( $2n = 46$ ).**

**-Les générations successives sont très espacées (en moyenne 25 ans).**

**-Le nombre des descendants est statistiquement faible (la descendance d'une porte dépasse rarement un descendant).**

**-L'impossibilité de réaliser une reproduction orientée (entre frères et sœurs).**

**D'où**



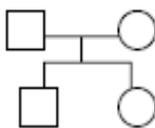
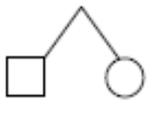
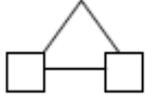
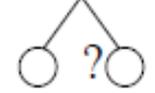
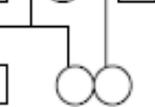
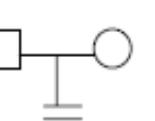
**-la réalisation de pédigrées (arbres généalogiques).**

**À quoi sert de faire un arbre généalogique ?**

- \*- Permet de déceler les porteurs d'une maladie dans une famille**
- \*- Permet de prédire la probabilité d'apparition de cette maladie chez les futurs enfants.**

**- Les résultats de la ségrégation peuvent être observés dans les pédigrées humains**

**Symboles habituellement utilisés dans les arbres généalogiques**

	Mariage		Homme
	Mariage consanguin		Femme
	Parents et enfants (dans l'ordre de la naissance)		Sexe indéterminé
	Jumeaux dizygotes		Individu atteint
	Jumeaux monozygotes		Proposant ←
	Jumelles dont la zygosité est inconnue		individu décédé
	Jumelles dont la zygosité est inconnue		Hétérozygote pour un caractère autosomique
	Une femme avec ses enfants des deux maris		Porteur d'un gène récessif lié à l'X
	Epoux sans enfants		Avortement et foetus mort de sexe indéterminé

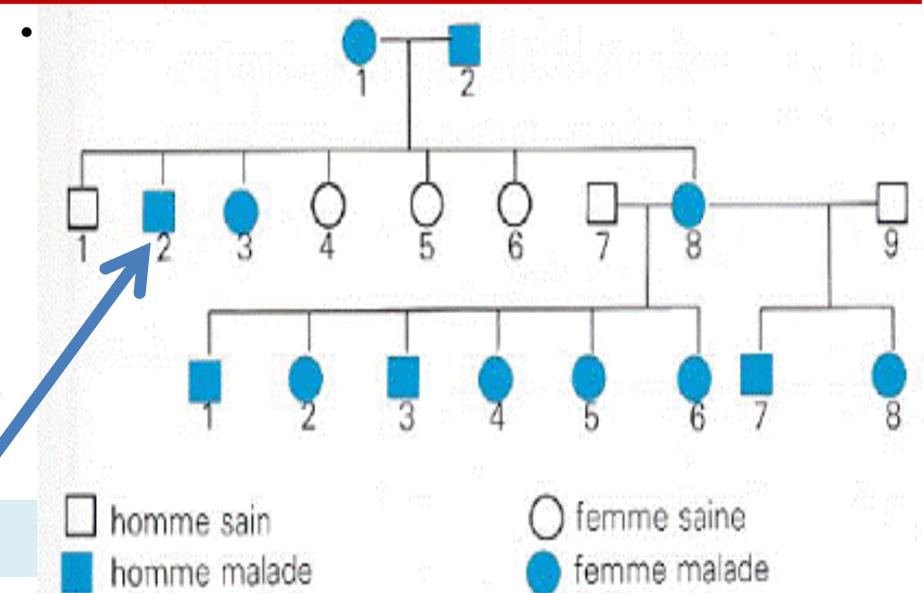
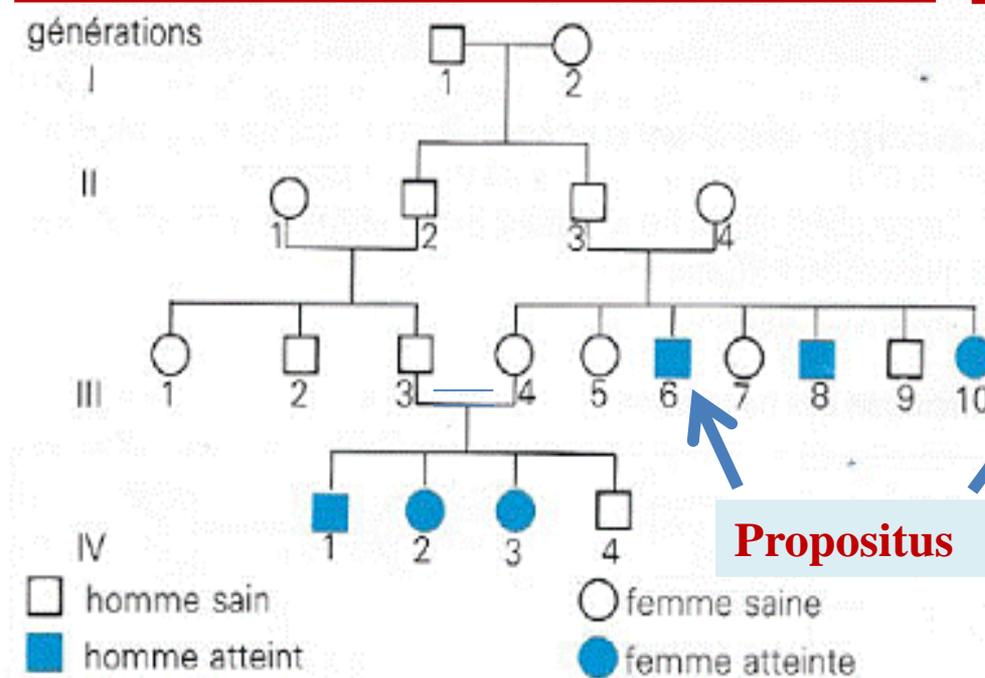
**Propositus:** Premier membre d'une famille qui retient l'attention d'un généticien

**Dans la plupart des cas, le phénotype du propositus est exceptionnel.**

# Caractéristiques gènes situés sur les autosomes:

## HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

## HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE



\*- les **2 sexes** sont atteints avec une fréquence égale atteinte des 2 copies (**aa**)

\*- porteurs hétérozygotes sains (parents) apparaît typiquement chez plus d'un membre d'une même génération :

**transmission horizontale**

Une seule copie du gène est suffisante (**A**) **Aa** ou **AA**, pour observer les signes de la maladie qui s'exprime chez les **homozygotes**), chez les femmes comme chez les hommes.

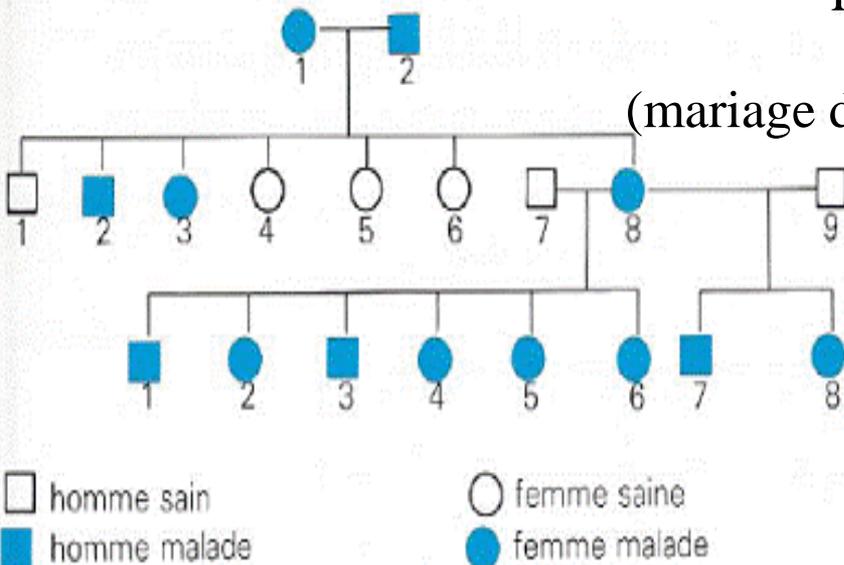
Des sujets atteints peuvent être observés sur plusieurs générations successives d'une famille : **transmission verticale.**

## 2 Hérité autosomique dominant AD:

### a- Cas général

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 (**A**) suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (**A/a**) pour le gène en cause sont malades.

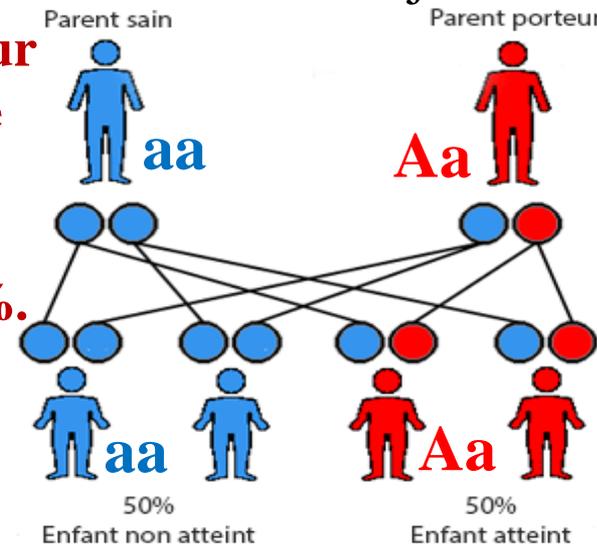
Généralement, les individus homozygotes (**A/A**), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes.



Cas le plus fréquent : **Aa x aa**

(mariage d'un sujet hétérozygote atteint et d'un sujet normal)

**La probabilité pour le parent malade de transmettre la maladie à son enfant est de 50 %.**



**A: allèle muté = allèle morbide: allèle dominant**

**a: allèle normal: allèle récessif**

## **Les sujets atteints naissent toujours d'un parent porteur du même caractère (sauf mutation nouvelle).**

- Le caractère apparaît à **chaque génération** (ne saute pas de génération, sauf lorsque la pénétrance est réduite).

Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît **verticale** sur l'arbre généalogique:

 **distribution verticale**

- Il y a autant **de filles que de garçons atteints**.
- Il y a en moyenne dans les fratries **autant de sujets atteints que de sujets sains**.
- Un sujet atteint a **la moitié de ses descendants atteints** (statistiquement).
  - **Un sujet sain a tous ses enfants indemnes**.

On n'observe **pas particulièrement de consanguinité**.

Le caractère peut apparaître par mutation, puis se transmettre, ou, si les tares sont sévères, être éliminé rapidement.

# MESSAGE

*Les arbres généalogiques de maladies dominantes autosomiques à transmission mendélienne comportent des individus, hommes et femmes, atteints dans chaque génération ; en outre les hommes et les femmes affectés transmettent la maladie à leurs fils et à leurs filles dans des proportions égales.*

## CONSEIL GÉNÉTIQUE

- **Risque théorique de 50 % d'enfants atteints**
- Quelque soit le sexe pour la descendance du sujet atteint
- Risque faible de récurrence pour le couple en cas de néomutation (*de novo*)

## **\* Remarques :**

La plupart du temps, on ignore ce que serait un sujet homozygote pour le caractère dominant.

Certaines observations suggèrent qu' il aurait une atteinte plus sévère, plus tôt, ou des troubles plus rapidement évolutifs.

Si une maladie n'est pas compatible avec la reproduction, sa fréquence est celle de son taux de mutation.

## **\* Exemples de maladies AD :**

**Achondroplasie**

**Aniridie,**

**Maladie de Marfan**

**Myotonie de Steinert**

**Polydactylie**

**Polypose colique multiple**

## *b- Particularités de dominance*

### **\*) Codominance :**

Expression de deux allèles différents pour un même gène (hétérozygote).

Le phénotype résultant est la somme de ceux codés par chaque allèle.

### **\*) Semi-dominance :**

Situation où un hétérozygote possède un phénotype intermédiaire entre ceux codés par chaque allèle.

### **\* Certains facteurs peuvent modifier ces règles de transmission :**

- mutations de novo
- pénétrance incomplète
- expressivité variable
- mosaïques gonadiques

## b- Particularités de l'hérédité AD

### b1-Pénétrance incomplète

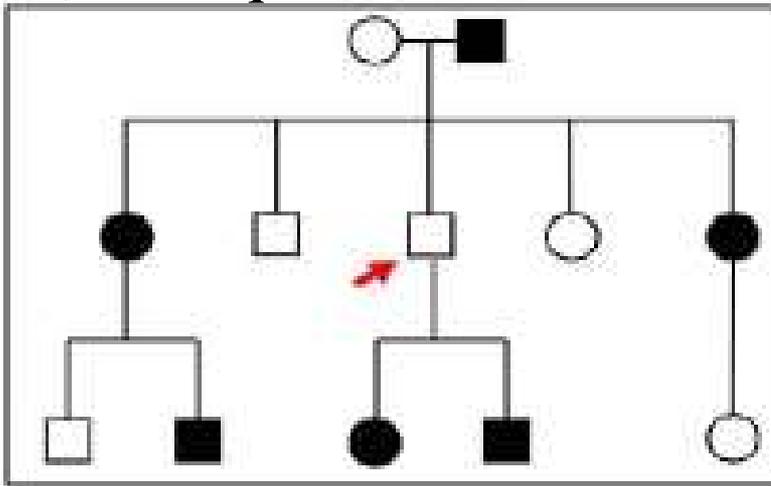
Pour certaines maladies,

un individu connu pour être porteur de la mutation

(soit par sa position sur l'arbre généalogique soit par l'analyse moléculaire)  
peut ne présenter aucun signe de l'affection.

Le gène morbide est dit alors avoir une pénétrance incomplète.

On peut être porteur de l'allèle muté sans développer la maladie  
(on dit que la maladie « a sauté une génération », mais pas le gène).



Un sujet apparemment sain  
peut donc être porteur  
du gène muté et transmettre  
la maladie à sa descendance  
donnant lieu ainsi à  
un **"saut de génération"**.

**Pénétrance incomplète d'un allèle morbide**

## La pénétrance est *complète* : $p=1$

Dans tous les cas l'individu porteur du génotype A/a est malade.

## La pénétrance est *incomplète* : $p=0,8$

Dans 80% des cas l'individu porteur du génotype A/a est malade.

Dans 20% des cas l'individu porteur du génotype A/a n'est pas malade.

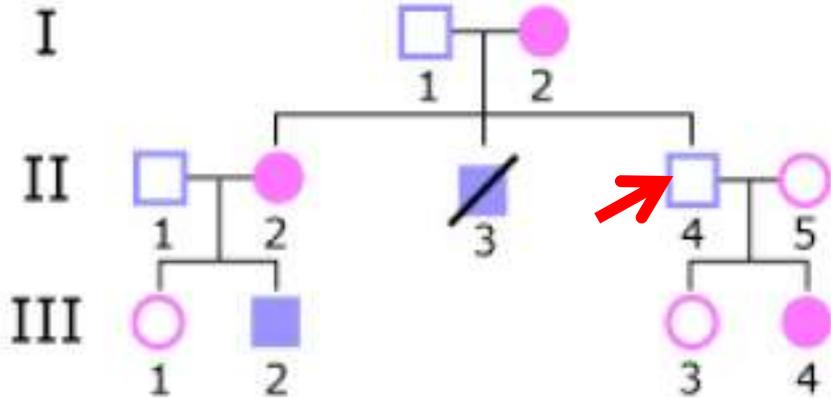
Exemple 1: Parmi les maladies dominantes rares:

la *polydactylie* (doigts surnuméraires)

et la *brachydactylie* (doigts courts)



**Exemple 2: Rétinoblastome** (tumeur embryonnaire de la rétine) = maladie autosomique dominante dont la **pénétrance est de 90%**.



En pratique, une pénétrance de **90%** signifie qu'un sujet porteur de la mutation a **90%** de risque d'être malade.

- La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant :  
*nombre d'hétérozygotes malades*

---

*nombre total d'hétérozygotes.*

Ce phénomène est expliqué par l'interaction de l'allèle morbide avec **des gènes modificateurs**: un autre gène modifie l'expression du gène morbide.

\* **Gènes épistatiques** : l'expression phénotypique d'un gène dépend de l'expression phénotypique d'un autre gène.

\* **Gènes suppresseurs** : mutation qui supprime l'expression phénotypique du gène morbide ou

\* **des facteurs de l'environnement**

## b2- Expressivité variable

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

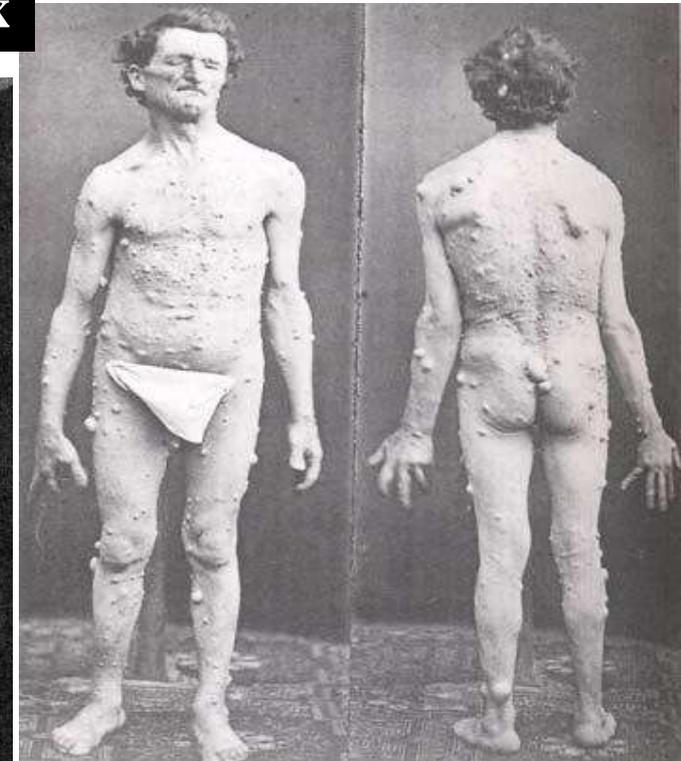
C'est le cas, par exemple: de la **neurofibromatose de type I (NF1)** dont les signes peuvent varier en nature et en gravité chez les membres d'une même famille.

"tâches de café au lait"



nodules de Lisch

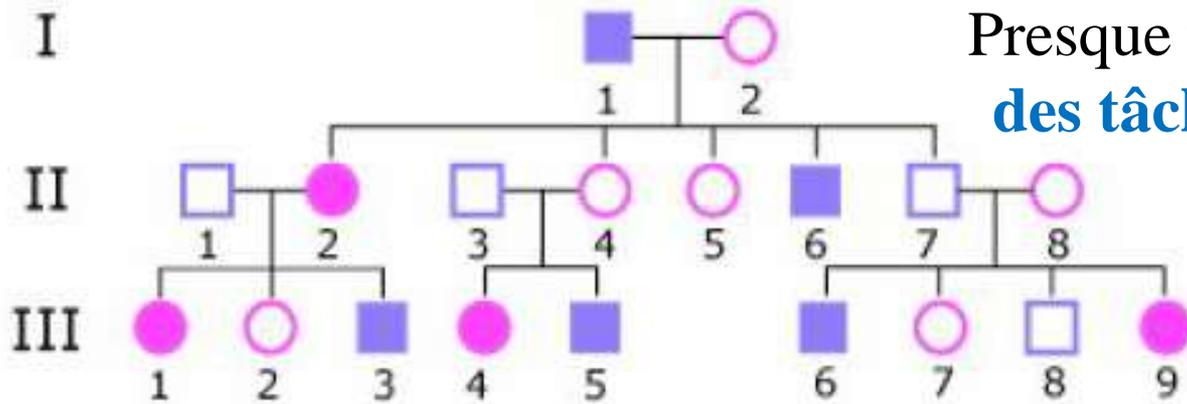
Neurofibrome volumineux



# Neurofibromatose (NF1)

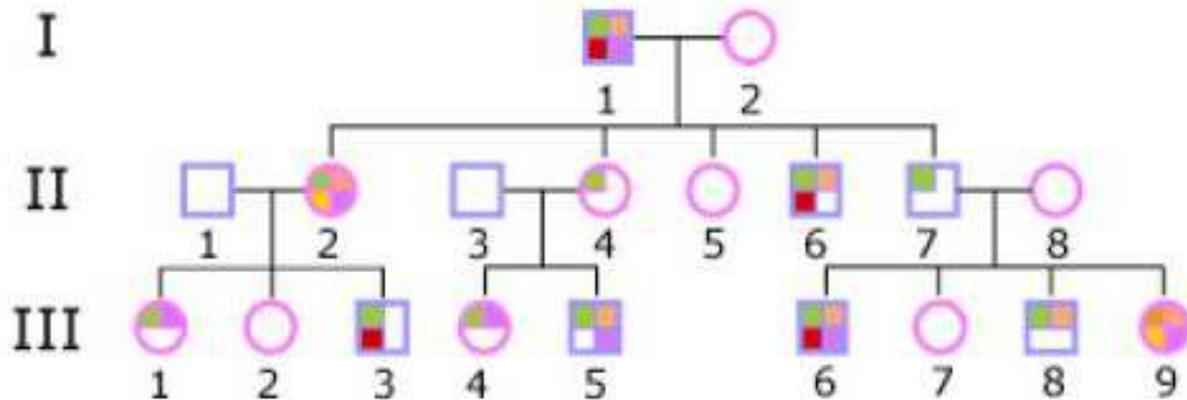
-pénétrance complète mais expressivité différente en fonction de l'âge

**Expressivité variable**



Presque tous les patients présentent **des tâches cutanées café au lait.**

Associées à ces tâches, les patients présentent selon les cas:



- Taches café au lait
- Nodules de Lisch
- Gliome du nerf optique

- Lésion squelettique
- Neurofibromes

- **des tumeurs de la peau bénignes**

(nodules de Lisch),

- des tumeurs des nerfs (**neurofibromes,**

**gliome** du nerf optique) et des **malformations du squelette.**

### b3- Mutations récentes = néomutations

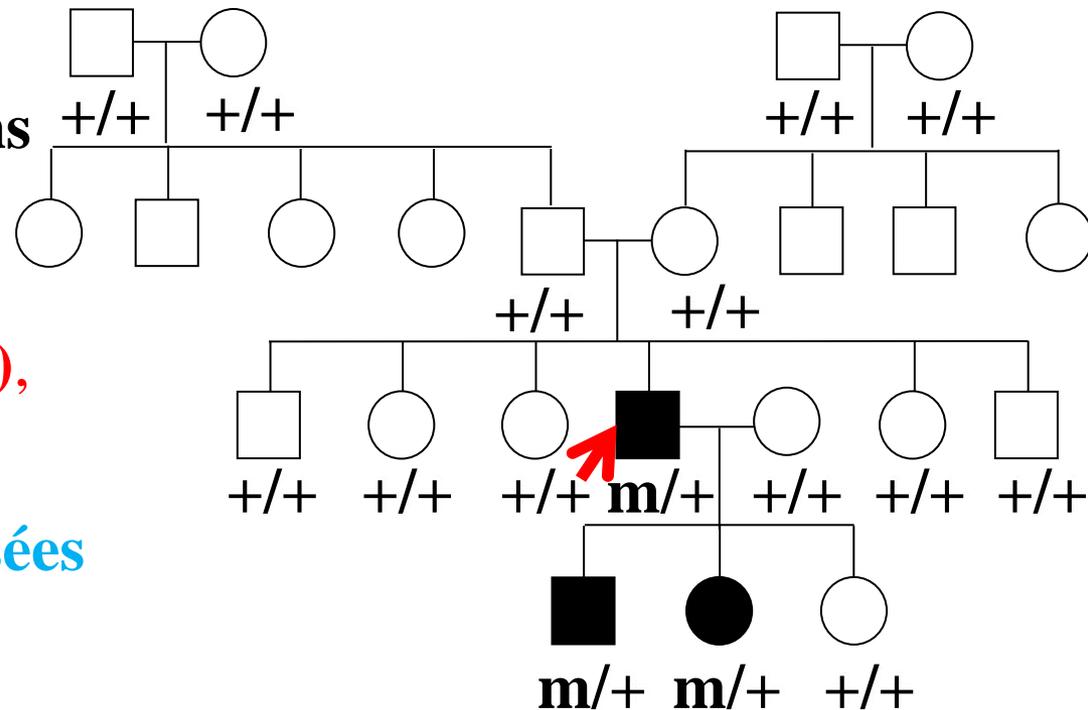
Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux **parents sains** et **non porteurs de la mutation**.

Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux (**Le gène muté fait son apparition pendant la gamétogenèse**);

il s'agit d'**une mutation de novo** ou **néomutation**.

Dans la descendance du sujet porteur de cette nouvelle mutation on retrouve les caractéristiques de transmission de l'hérédité AD.

Pour certaines maladies, la proportion de **néomutations** est très élevée; c'est le cas, par exemple, pour ***l'achondroplasie (80%)***, et pour **NF1 (50%)**.



**Ces néomutations sont favorisées par l'âge paternel élevé**

**l'achondroplasie** est la forme de nanisme la plus courante dans le monde.

Elle est causée par une mutation du **gène FGFR 3** porté sur le **chromosome 4** et entraîne la production excessive de protéines qui ralentissent la croissance osseuse.

Le phénotype de l'achondroplasie humaine est déterminé par un **allèle dominant D**  $\longrightarrow$  **D/d** tous les individus atteints sont **hétérozygotes**  $\longrightarrow$  l'achondroplasie homozygote (**D/D**) est une **condition létale**.



Dans le cas de l'achondroplasie, **les mutations spontanées sont relativement fréquentes**: il s'agit d'une **mutation de novo** dans **80%** des cas chez les enfants dont les parents ont une taille normale.

Dans ce cas, le nanisme n'est pas familial et un seul enfant de la famille sera probablement touché par le nanisme car cette mutation est **un fait isolé et souvent unique**.

Par contre, il se peut que les enfants de cet individu touché héritent plus tard du gène muté.

**À la deuxième génération, le nanisme sera alors familial.**

## REMARQUES sur les néomutations:

**Le nombre de divisions cellulaires est très différent entre les deux sexes.**

**L'ovogenèse:** chaque gamète est le résultat de **23 divisions** (22 mitotiques + 1 méiotique).

**La spermatogenèse:** chaque spermatozoïde résulte en moyenne d'environ **200 divisions** et ce nombre augmente avec l'âge  
(=  **$30 + 23n + 5$**  avec  **$n = \text{âge en années} - 15$** ;  
**30 divisions mitotiques; 23 cycles/an**).

**En toute logique,**

**la fréquence des néomutations paternelles devrait augmenter avec l'âge et être supérieure à celle des néomutations maternelles.**

## b4- Mosaïques germinales

Le **mosaïcisme germinale** est défini par la présence d'une **double population de cellules germinales**, certaines étant porteuses d'une mutation, d'autres étant sauvages.

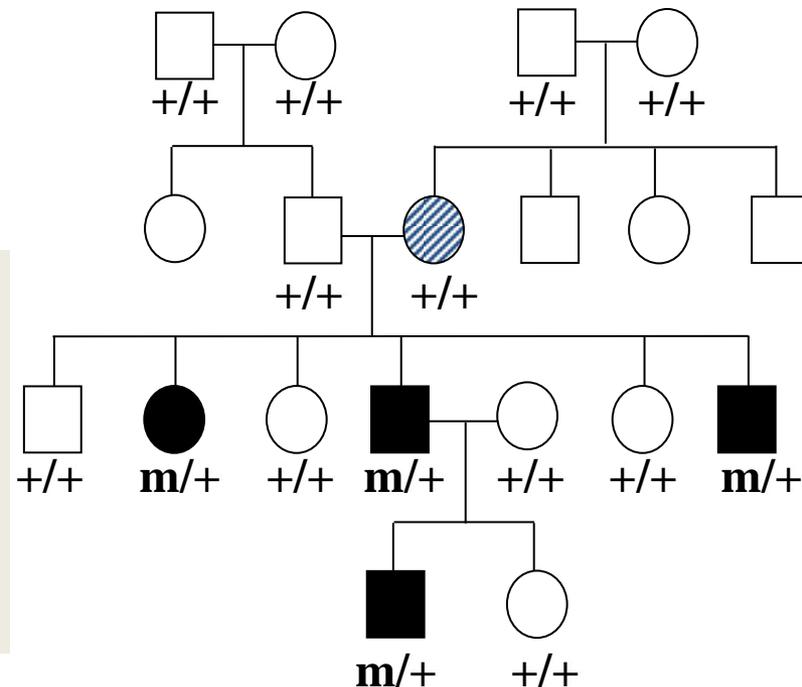
**Par définition, le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance.**

**Si cette mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.**

Ce concept est d'une grande importance en conseil génétique puisqu'il signifie que **des parents indemnes peuvent avoir plus d'un enfant porteur d'une apparente néomutation.**



**Individu portant une mutation à l'état mosaïque**



## **b 5-Anticipation**

Il y a anticipation quand l'âge d'apparition de la maladie est de plus en plus précoce au cours des générations successives;

**→ l'anticipation réfère à un phénomène d'apparition**

*plus précoce d'une maladie d'une génération à l'autre accompagnée de manifestations plus sévères.*

*Le phénomène est observé surtout, mais non exclusivement, dans les maladies autosomiques dominantes,*



*en présence d'une répétition plus marquée de triplets d'une génération à l'autre, comme dans **la dystrophie myotonique (CTG)***

*et la **maladie de Huntington (CAG)**.*

**→ Une augmentation au cours des générations successives du risque de développer la maladie, ou de la sévérité ou précocité des signes**

**La *maladie de la dystrophie myotonique de Steinert* représente l'exemple classique d'un tel phénomène.**

## Exemple 1 **Maladie de Steinert**

**La maladie de Steinert** est une myopathie **héréditaire autosomique dominante** touchant les deux sexes.

L'anomalie génétique est transmise par l'un des parents:

la transmission est dite verticale,

sa fréquence est d'environ 1/8 000 personnes,

son gène se situe sur le chromosome 19.

Dans la forme classique,

on observe des signes :

- musculaires (myotonie et dystrophie musculaire),
- Cardiaques : atteinte du myocarde par mauvaise vascularisation,
  - oculaires (cataracte),
  - neurologiques (troubles du sommeil, dépression, ralentissement intellectuel),
    - calvitie précoce

**Le gène MTPK situé dans le chromosome 19 est une région instable composée de triplet (CTG).**

# Description Clinique

## la forme néonatale

§ forme gravissime

§ début néonatal

§ hypotonie importante

§ décès fréquent

§ retard psychomoteur

§ **transmission mère-enfant uniquement.**

## la forme adulte

§ insuffisance respiratoire  
troubles du rythme

§ une atteinte musculaire faible

§ troubles du rythme cardiaque.

§ une atteinte oculaire :  
cataracte

§ troubles neurologiques :  
un retard Intellectuel.

§ perte des cheveux

## la forme tardive

§ début après 50 ans

§ clinique peu symptomatique

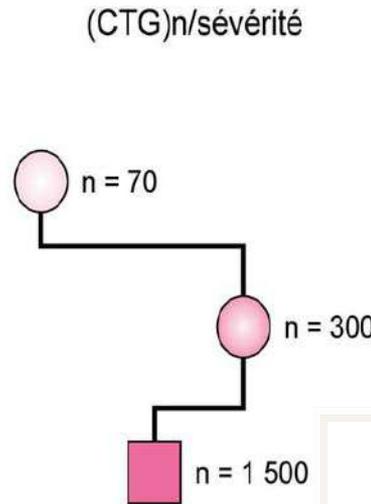
§ souvent, on retrouve une cataracte

§ une calvitie.

**La forme congénitale = la forme néonatale ne s'observe que lorsque la mutation est transmise par la mère.**

Sa survenue est totalement indépendante du degré de sévérité de l'atteinte maternelle (la maladie est d'ailleurs souvent méconnue chez la maman).

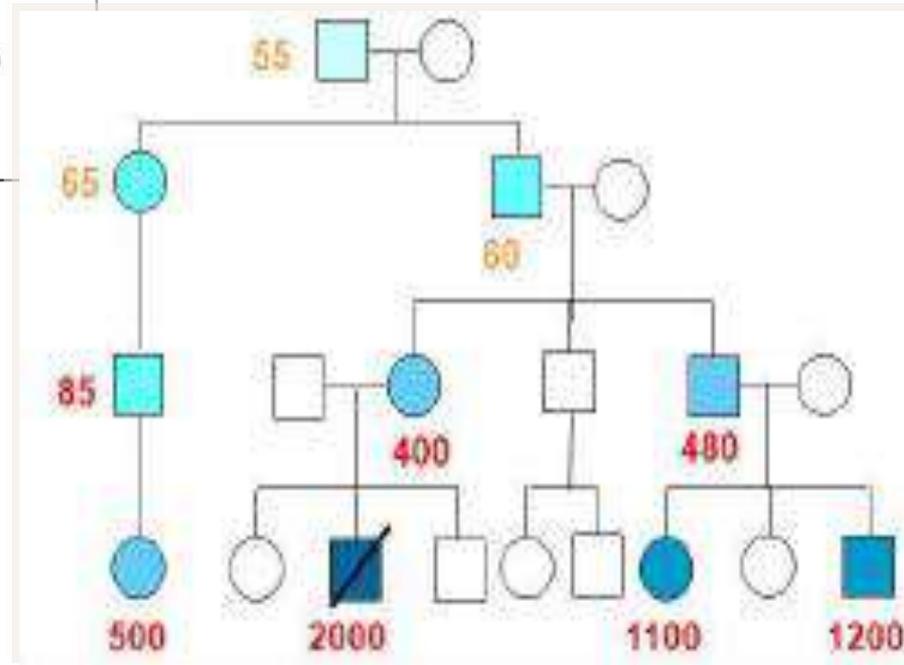
**La maladie de Steinert: maladie dominante avec anticipation.**



Un individu présente une cataracte à l'âge de 70 ans.

Sa fille présente une maladie de Steinert typique avec début dans la trentaine.

Quelques années avant son diagnostic, elle a accouché d'un enfant qui est décédé d'une forme congénitale de maladie de Steinert.



Habituellement, l'analyse d'une telle famille se faisait de "bas en haut".

La survenue d'un enfant avec *maladie de Steinert congénitale* faisait rechercher ce diagnostic chez sa mère puis chez un des ses grands-parents.

la forme tardive



la forme adulte



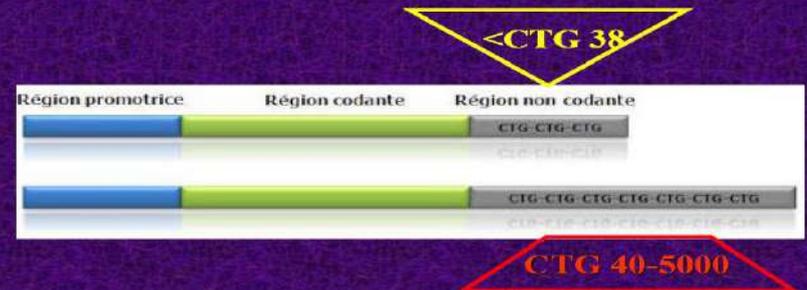
la forme néonatale



Allèles	Nombre de triplets CTG (n)	Phénotype clinique d'un individu porteur
	n = 7 à 35	Aucun symptôme
	n = 36 à 80	Aucun symptôme
	n = 81 à 2 000	Des symptômes apparaissent et sont d'autant plus graves que le nombre de triplets est grand

**Des patients avec maladie de Steinert ont une augmentation de la taille de l'allèle 10 Kb.**

### ANOMALIE GÉNÉTIQUE



## Exemple 2 : la maladie de Huntington

C'est une affection génétique à transmission dominante avec une **pénétrance complète**.

Il s'agit d'une dégénérescence du système nerveux entraînant des convulsions et une mort prématurée.

C'est cependant **une maladie qui se déclare tardivement**, les symptômes n'apparaissant généralement pas avant que l'individu soit en âge de procréer (**génotype acquis lors de la conception, mais phénotype ne s'exprime qu'à l'âge adulte**).

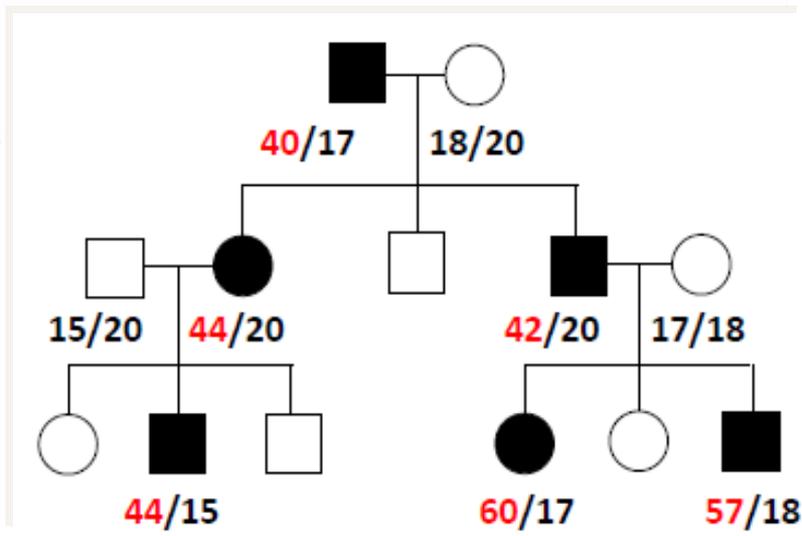
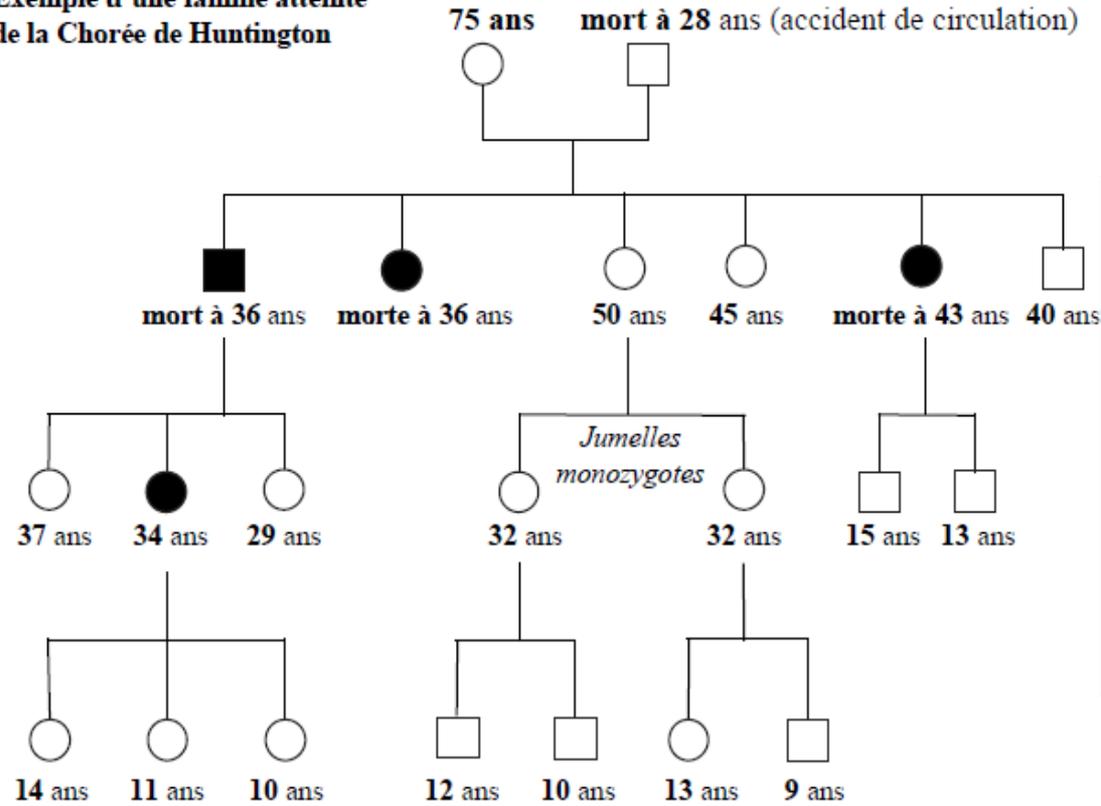
**La mutation** consiste en une **expansion anormale d'une répétition de triplets CAG** – qui code l'acide aminé glutamine (= rend toxique la protéine Huntington mutée).



**HTT est situé sur le court (p) du bras de chromosome 4 à la position 16,3.**

Chaque enfant d'un porteur de l'allèle anormal a une probabilité de **50 %** d'en hériter et de contracter la maladie qui lui est associée.

Exemple d'une famille atteinte de la Chorée de Huntington



**REMARQUE:**

Cette situation tragique a suscité d'importants efforts pour créer des méthodes moléculaires permettant de détecter les porteurs de l'allèle anormal avant que la maladie ne se déclare.

## b6- Pléiotropie = Un gène affecte plusieurs caractères

- L'expression de certains gènes peut se limiter à un seul organe (ex : **les rétinites pigmentaires** AD qui comportent uniquement des anomalies ophtalmologiques);
- d'autres maladies touchent de nombreux organes

**Exemple de Syndrome de Marfan qui est du à des mutations du gène de la fibrilline (protéine de la matrice extracellulaire) et le gène est:**

**FBN1 15 q 21**

On appelle ce phénomène

**l'effet pléiotropique**  
du gène.

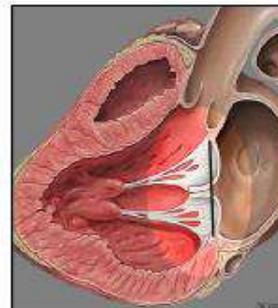
**Mutation pléiotropique:**

**une mutation qui affecte plusieurs caractères différents**

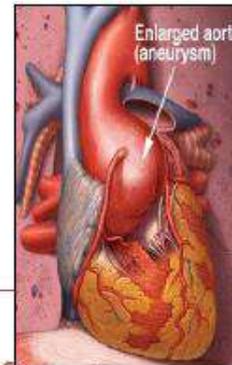
Anomalies squelettiques



Anomalies oculaires



Anomalies cardiovasculaires

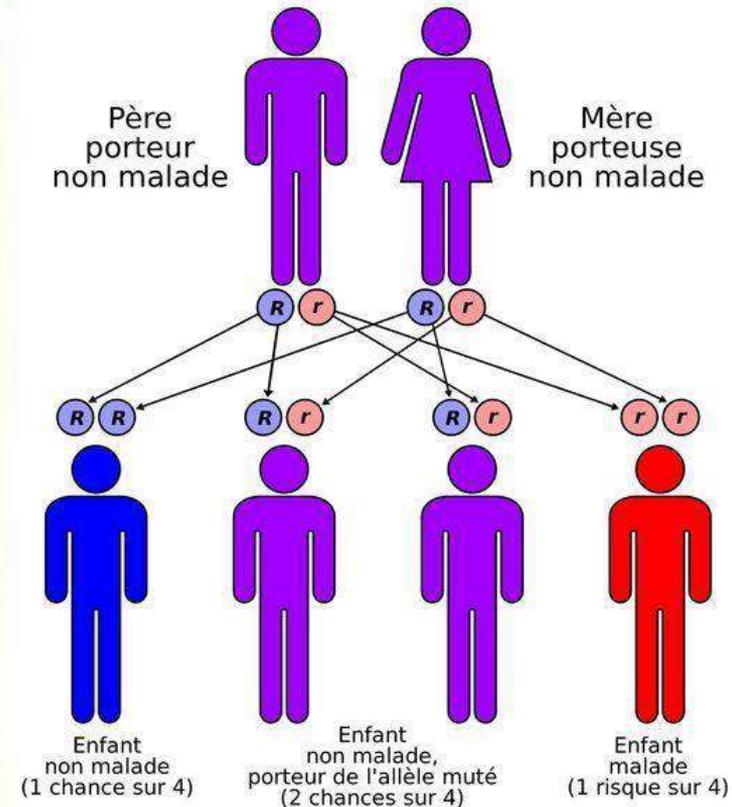
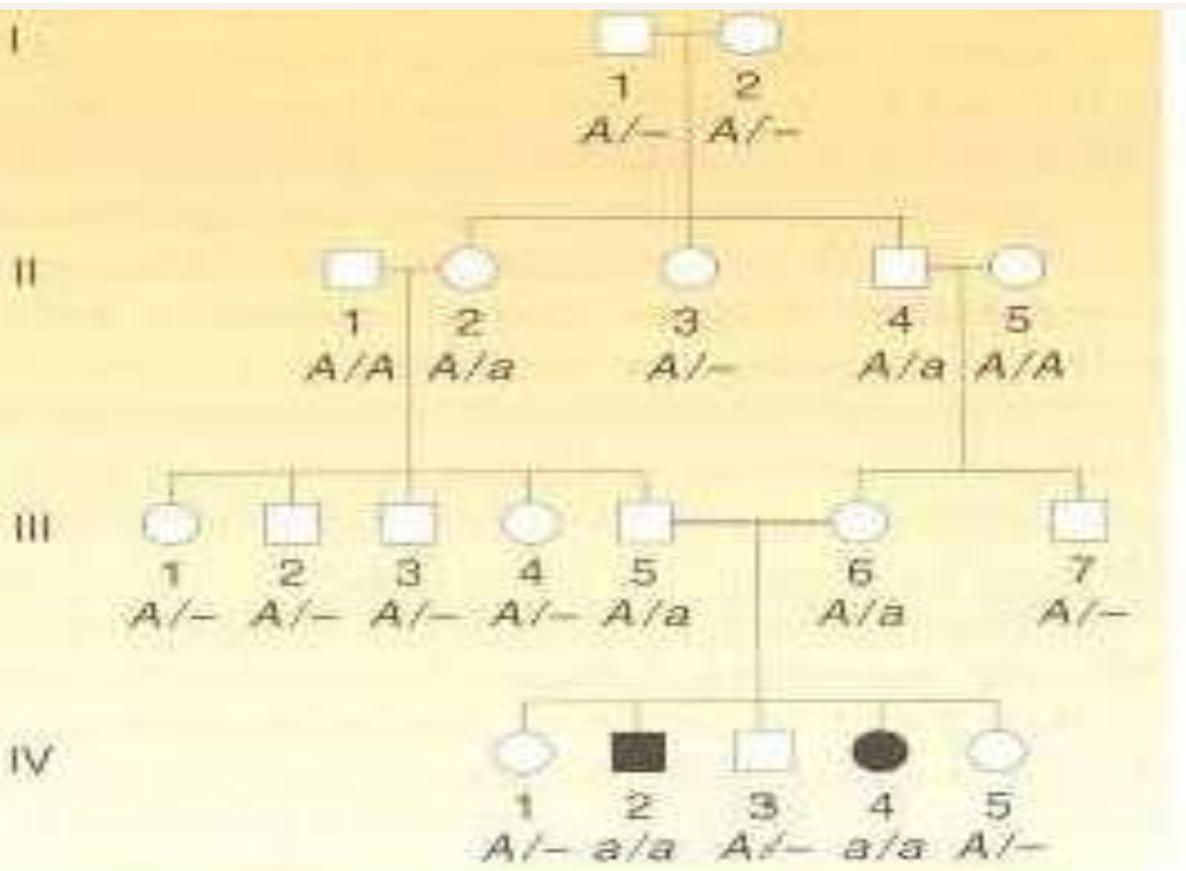


# 3- Hérité autosomique récessive (AR):

Cas le plus fréquent : **Aa x Aa**

(mariage de 2 sujets hétérozygotes bien portants).

Génotype parental: Aa x Aa



## a- Définition

Gènes localisés sur **les autosomes**.

L'allèle muté responsable de la maladie est **récessif** / l'allèle sauvage;  
**les hétérozygotes sont sains et**  
**la maladie ne s'exprime que chez l'homozygote.**

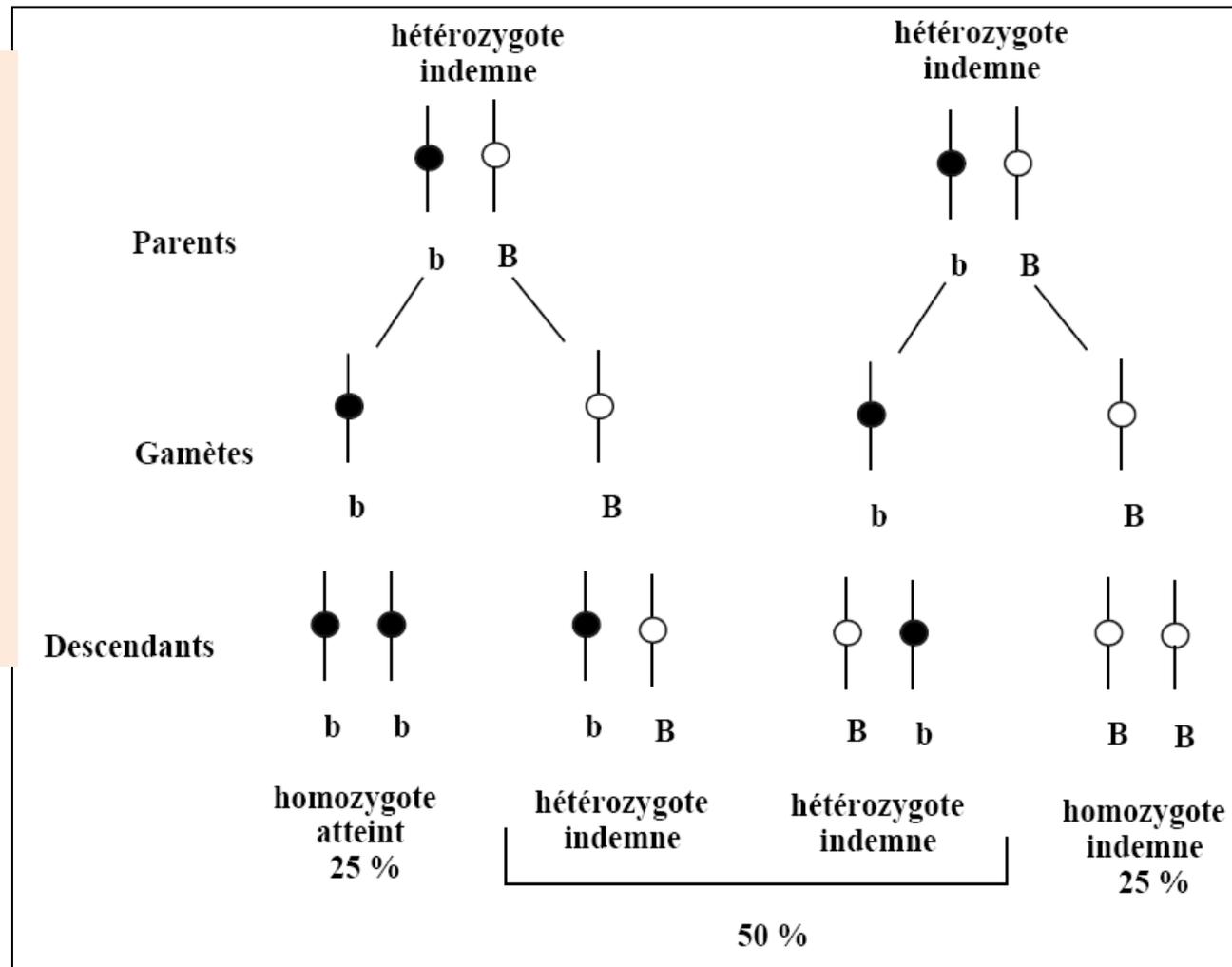
## b- Caractéristiques généalogiques des maladies AR

- **Les deux sexes** sont atteints avec une fréquence égale.
  - **Les deux parents** sont en général sains mais sont **obligatoirement hétérozygotes**.
- Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant **une répartition horizontale** sur l'arbre généalogique.
- On observe un excès **d'unions consanguines** chez les parents de sujets atteints.
  - Risque de récurrence**

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

## Conseil génétique

- Risque de récurrence pour d'autres enfants du couple : **25 %**
- **2/3** des enfants sains sont **hétérozygotes**



- Risque pour les **enfants hétérozygotes** de donner une **descendance malade** est fonction
  - de la **fréquence** de l'allèle morbide dans la population
  - **du conjoint** (même famille ? **CONSANGUINITE**)



## Risques de transmission:

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).**

**DE LA PROBABILITE QU'UN INDIVIDU SOIT HETEROZYGOTE**

**X**

**PROBABILITE QUE SON CONJOINT SOIT HETEROZYGOTE**

**x 1 / 4** 

**Probabilité que le père soit hétérozygote X**

**Probabilité que la mère soit hétérozygote X**

**1/4**

## c- Particularités de l'hérédité AR

### c1- CONSANGUINITÉ ET PARENTÉ

Les mariages entre sujets apparentés unissent des individus ayant au moins un ancêtre commun.

En effet,

ce sont les enfants nés de ces unions qui sont consanguins.

On doit parler d'union entre sujets apparentés.

Les époux apparentés peuvent partager des gènes identiques venant de cet ou de ces ancêtres,

ce qui favorise l'homozygotie chez leurs enfants et partant l'apparition de maladie récessive,

si le ou les ancêtres communs étaient porteurs d'une mutation délétère récessive.

On dit que deux gènes sont identiques par descendance s'ils sont copiés d'un même gène ancestral.

# Rappels de génétique de population

## \*- Fréquence génique et fréquence génotypique

Soit un locus avec un système à **deux allèles A** et **a**, à qui correspond **3** génotypes: **AA**, **Aa** et **aa**.

Soit **p** la fréquence dans la population de l'allèle **A** et **q** la fréquence de l'allèle **a**



$$p + q = 1$$

		Spermatozoïdes	
		A (p)	a (q)
Ovules	A (p)	AA	Aa
	a (q)	Aa	aa

**Les fréquences géniques (alléliques)**

**peuvent être déduites des fréquences génotypiques.**

En effet, la fréquence d'un allèle dans une population est égale à la fréquence des homozygotes plus la moitié de la fréquence des hétérozygotes:  **$p(A) = P + \frac{1}{2} H$**        **$q(a) = Q + \frac{1}{2} H$**

**$p^2 = P$**  est la fréquence des Homozygotes **AA**

**$q^2 = Q$**  est la fréquence des Homozygotes **aa**

**$2pq = H$**  est la fréquence des hétérozygotes **Aa**.

Avec répartition identique des fréquences alléliques chez hommes et femmes, soit: hommes (p,q) femmes (p,q)

si ils procréent :  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$  où:

$p^2$  = fréquence du génotype **AA** <-- HOMOZYGOTE

$2pq$  = fréquence du génotype **Aa** <-- HETEROZYGOTE

$q^2$  = fréquence du génotype **aa** <-- HOMOZYGOTE

	Gamètes mâles	
	A (p)	a (q)
Gamètes A (p)	AA $p^2$	Aa $pq$
Gamètes a (q)	Aa $pq$	aa $q^2$

### \*- Loi de Hardy-Weinberg

Les fréquences alléliques :  $f(A) = p$  et  $f(a) = q$

  $p + q = 1$

fréquences génotypiques:  $f(AA) = p^2$ ;  $f(aa) = q^2$  et  $f(Aa) = 2pq$

  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

## Fréquence des hétérozygotes parmi la population générale

**Les mariages apparentés augmentent la probabilité d'avoir un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive,** ce d'autant que la fréquence de la mutation est faible car les deux conjoints ont reçu un gène identique venant d'un ancêtre commun.

**La loi de Hardy-Weinberg** permet de donner la fréquence d'un allèle récessif autosomique par le développement

de l'équation  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$

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

La fréquence des **porteurs sains (= hétérozygotes)** est égale à  **$2pq$** , soit  **$2q(1 - q)$** .

**Exemples** : hérédité autosomique récessive avec allèles **A** et **a**,  
de fréquences alléliques **p** et **q** dans la population:

**EXEMPLE 1**: **phénylcétonurie** (autosomique récessive),  
dont **le gène** délétère a une fréquence de 1/100: --> **q = 1/100**

donc, la fréquence de la maladie est  **$q^2 = 1/10\ 000$** ,

$$p + q = 1 \longrightarrow p = 1 - q = 100 - 1/100 \longrightarrow p = 99/100$$

et la fréquence des hétérozygotes est  **$2pq = 2 \times 99/100 \times 1/100 = 2/100$** .

**Noter que les hétérozygotes sont nombreux: 1/50,**  
**deux cent fois plus que les atteints.**

### REMARQUE

**Pour une maladie rare, p est très peu différent de 1,**  
**et la fréquence des hétérozygotes = 2q**

**Si ( $q \lll p$ )  $2pq \approx 2q$**

**\*\*\* Si les parents ne sont pas apparentés =  
Union de deux sujets non apparentés  
a- en l'absence d'antécédent familial**

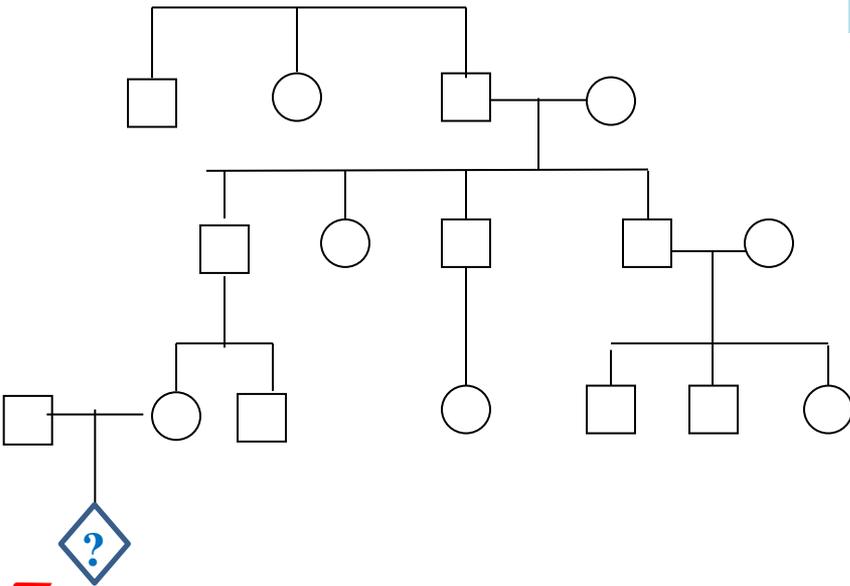
Parents non apparentés  $\longleftrightarrow$  risque de la population générale.

Risque d'être hétérozygote pour la mère x  
risque d'être hétérozygote pour le père x 1/4.

$$2pq \times 2pq \times 1/4$$

$$= 1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10\ 000$$
$$= 0,02 \times 0,02 \times 0,25 = 0,0001$$

Ce risque correspond bien  
à la fréquence de la maladie  
(prévalence à la naissance),  
observée pour une population définie  
( $q^2 = 1/10\ 000$ ).



**Il n'y a aucune personne apparentée malade**

**EXEMPLE 2 : La mucoviscidose** est une maladie qui frappe un enfant sur 2000 dans la population.

L'étude de sa transmission a montré qu'elle est due à l'état homozygote d'un certain gène, que l'on désigne par **a** et **A** désigne l'allèle normal.

**Quelle est la fréquence de l'allèle pathogène et celle des porteurs sains ?**

Mucoviscidose : fréquence des malades = **1/2000**

- Homozygotes malades **aa**  $\longrightarrow$   $q^2 = 1/2000$
- Fréquence de l'allèle malade **a**  $\longrightarrow$   $q = \sqrt{1/2000} \approx 1/45$
- p = 44/45**      (**p + q = 1**)
- Homozygotes normaux **AA**  $\longrightarrow$   $p^2 = (44/45)^2$
- Hétérozygotes  $\longrightarrow$   $2pq = 2 \times 1/45 \times 44/45 \approx 1/23$

$$f(A) = p^2 + pq = p(p + q) = p$$

$$f(a) = q^2 + pq = q(p + q) = q$$

Le risque d'avoir un enfant malade si les parents ne sont pas apparentés et qu'il n'existe aucun antécédent dans la famille est :

$$\text{Hétérozygote} \times \text{Hétérozygote} \times 1/4 =$$

$$2pq \times 2pq \times 1/4$$

$$1/23 \times 1/23 \times 1/4 = 1/2116$$

## b- Risque pour III1 et III2 d'avoir un enfant atteint :

-III2 est le frère de deux personnes atteintes d'une maladie récessive,  
le risque qu'elle soit hétérozygote est de  $2/3$ .

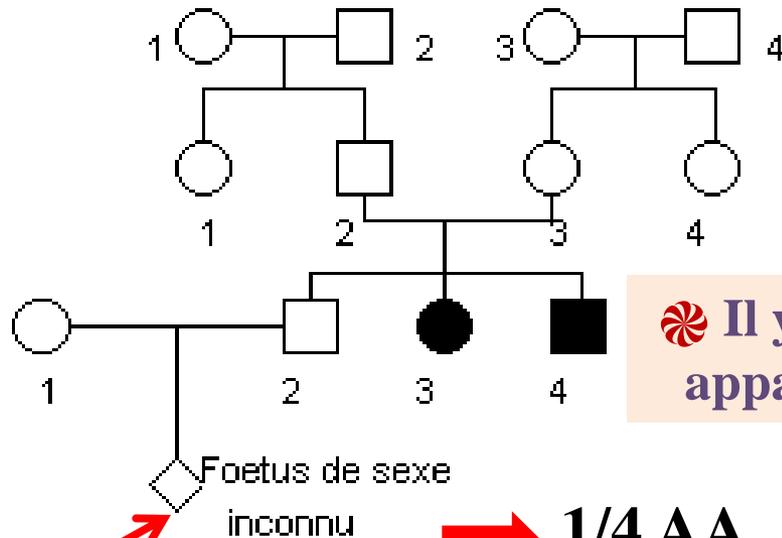
Car les parents II2 et II3 sont hétérozygotes, ils sont **Aa**

### Explication

Spermatozoïdes

A (p)      a (q)

	A (p)	a (q)
Ovules A (p)	AA	Aa
a (q)	Aa	aa



Il y a une personne apparentée malade.

→  $1/4$  AA,  $2/4$  Aa et  $1/4$  aa →  $3/4$  [A] et  $1/4$  [a]  
→ **Donc  $2/3$  seront Aa et  $1/3$  seront AA dans les  $3/4$  [A]**

\* III2 est sain [A] il a la probabilité  $2/3$  d'être hétérozygote Aa  
Risque du père d'être hétérozygote ×  
Risque de la mère d'être hétérozygote ×  $1/4$

\* III1 est sain [A], elle a la probabilité  $2pq$  d'être hétérozygote Aa  
Le risque pour l'enfant d'être malade est donc  $2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$

## c- En cas de mariage apparenté

**La consanguinité augmente le risque de maladie récessive.**

Donc, le **mariage apparenté** a comme risque d'augmenter la fréquence de l'apparition des maladies récessives.

**Calcul de risque en fonction du coefficient de consanguinité.**

**Le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union reçoivent effectivement deux fois le même allèle.**

### Coefficient de relation et degré de parenté

Parenté	Degré	Coefficient de relation= $r$
Parent-enfant	Premier	1/2
Fratrie	Premier	1/2
Oncle-nièce	Deuxième	1/4
Cousins germains	Troisième	1/8
Cousin au 2ed degré	Quatrième	1/16

**Quelles proportion de gènes partagent ?**

- 1 parent et son enfant = **1/2** exactement
  - 2 germains (= frères et/ou sœurs) = **1/2** environ

**On distingue deux notions légèrement différentes :**

- \*- **deux individus sont apparentés si ils ont au moins un ancêtre en commun** (lien entre deux individus) ;
- \*- **un individu est dit consanguin si ses deux parents sont apparentés** (propre à un seul individu).



**Le niveau de consanguinité découle donc du degré de parenté**

Statistiquement, plus deux individus sont apparentés, plus ils auront de gènes en commun, et plus leurs enfants seront consanguins.

**On peut relier plus ou moins directement le nombre de gènes en commun et le degré de parenté.**

**REMARQUE:**

On parle de consanguinité pour un seul gène, mais aussi pour un génotype complet.

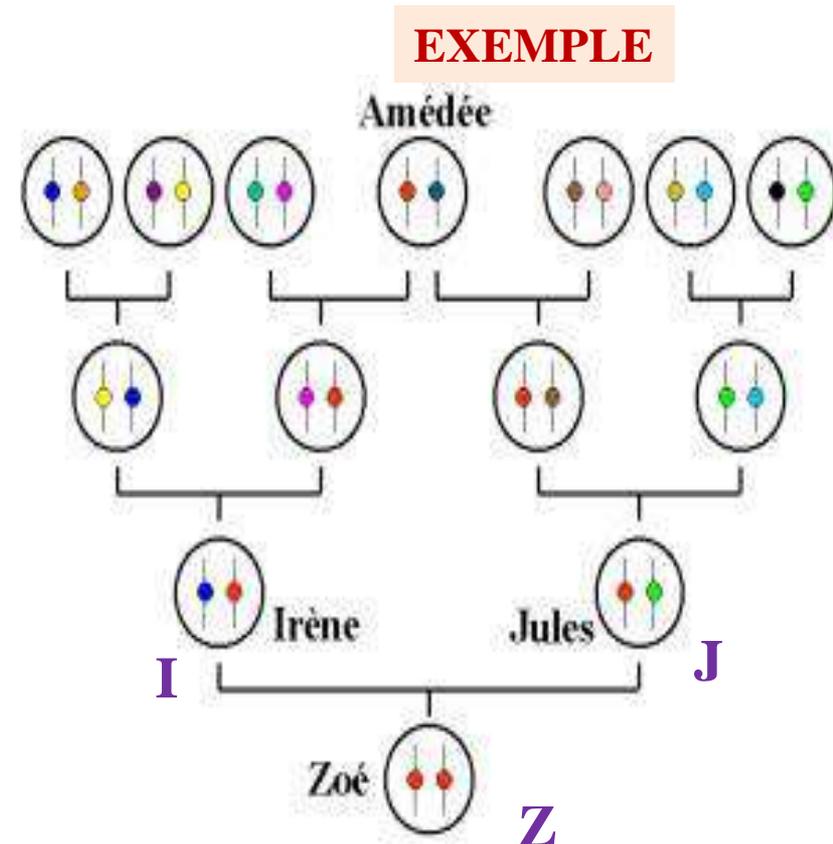
**La parenté** entre deux individus a pour conséquence la possibilité que ces individus aient chacun reçu, en un locus quelconque, **une copie du même gène présent chez l'ancêtre commun.**

Dans le schéma ci-dessous, **Irène (I) et Jules (J)** ont reçu chacun une copie du gène "rouge" que possédait **Amédée(A)**.

**NB.** Il s'agit d'une possibilité parmi beaucoup d'autres.

**La consanguinité** a pour conséquence la possibilité que l'individu concerné ait reçu, en un locus quelconque, **deux copies du même gène présent chez l'ancêtre commun.**

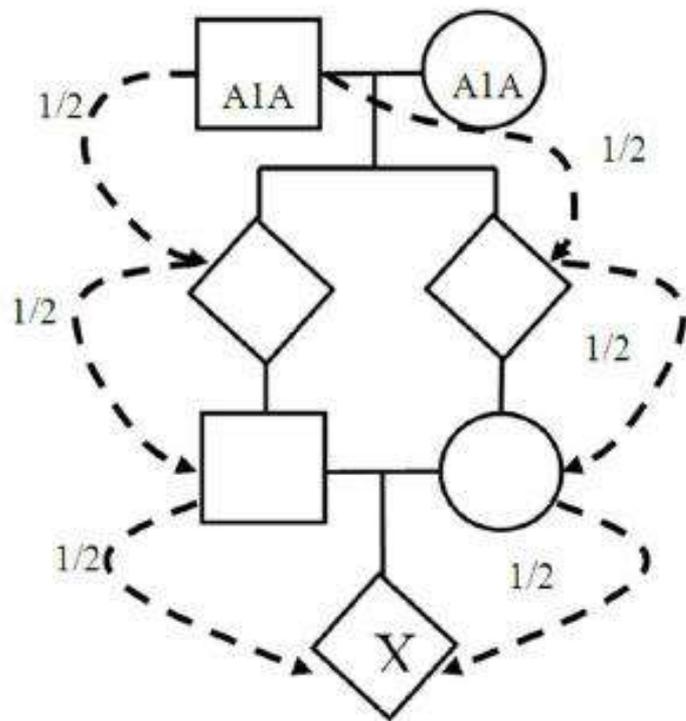
**Zoé (Z)** a, au locus étudié, deux copies du gène "rouge" d'**Amédée**.



**Ainsi, le fils hérite de 50% du patrimoine génétique de sa mère et 50% de son père.**

Il a donc une chance sur deux d'hériter d'un gène donné de son père (un seul allèle) et il hérite de la moitié des gènes de son père (génotype).

**Il est à 50% consanguin avec son père et à 50% consanguin avec sa mère.**



**A chaque génération le taux de consanguinité est donc divisé par deux,**

**puisque chaque parent transmet la moitié de son patrimoine génétique.**

**Le petit-fils hérite donc (statistiquement) de 25% du patrimoine génétique de chacun de ses grands-parents, 12,5% de celui de chacun de ses arrière grands parents, etc...**

Le coefficient de parenté entre deux individus,  $i$  et  $j$ , est désigné par  $r_{ij}$   
Le coefficient de consanguinité d'un individu,  $z$ , est désigné par  $F_z$

Le coefficient de parenté entre deux individus,  $i$  et  $j$ ,  
est égal à la probabilité pour que deux gènes tirés au hasard  
au même locus,  
l'un chez  $i$  et l'autre chez  $j$ ,  
soient identiques par descendance.

Le coefficient de consanguinité d'un individu  $z$   
est égal à la probabilité pour que les deux gènes qu'il possède  
en un locus soient identiques par descendance.



On peut résumer en disant que :

Le **coefficient de parenté** mesure avec quelle **probabilité deux individus** peuvent transmettre chacun dans un de leurs gamètes  
**la copie d'un même gène ancêtre.**

Le **coefficient de consanguinité** mesure avec quelle **probabilité un individu** a reçu, des deux gamètes parentaux dont il est issu,  
**deux copies d'un même gène ancêtre.**

**Calculer le coefficient de consanguinité (F) d'un individu revient à calculer le coefficient de parenté (r) entre ses deux parents.**

**Par définition,**

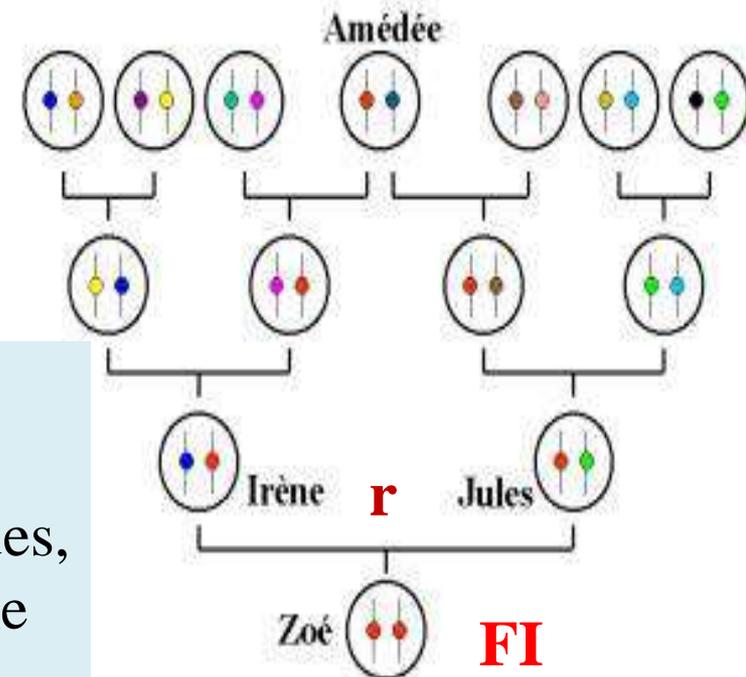
calculer le coefficient de parenté (r) entre Irène et Jules, revient à calculer la probabilité pour qu'en un locus neutre quelconque, un gène tiré au hasard chez Irène soit identique par descendance à un gène tiré au hasard chez Jules.

**$r = \text{Pr}(\text{un gène tiré au hasard chez Irène} = \text{un gène tiré au hasard chez Jules})$**

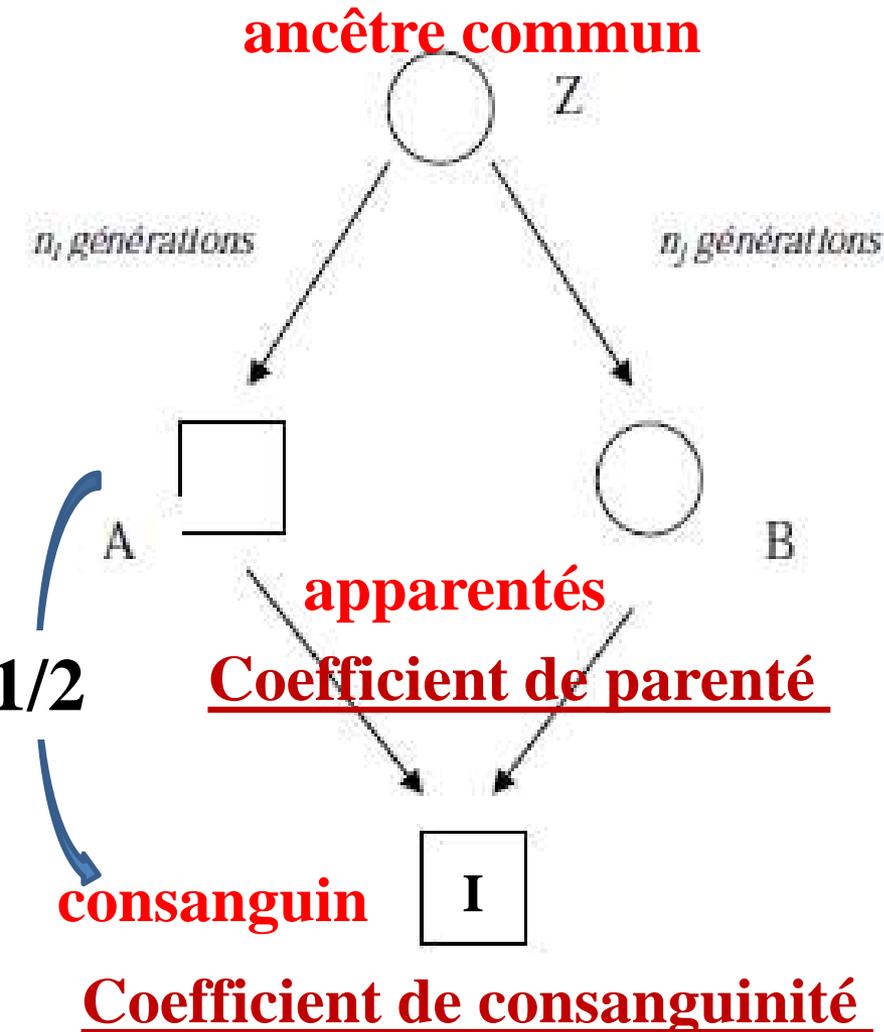
**Irène et Jules ne peuvent avoir reçu de copie d'un même gène qu'en provenance d'Amédée, qui est leur unique ancêtre commun.**

On appelle **coefficient de consanguinité d'un individu I (FI)**,

**la probabilité pour que deux gènes homologues, soient identiques par descendance mendélienne (hérités d'un même ancêtre commun).**



# Schématisation de l'obtention d'un individu consanguin



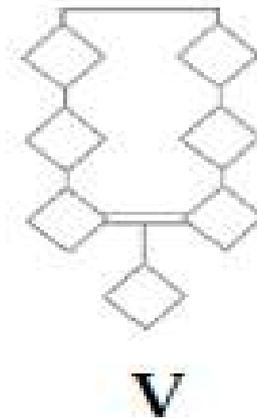
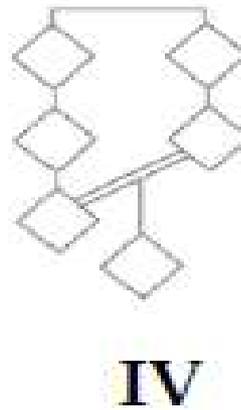
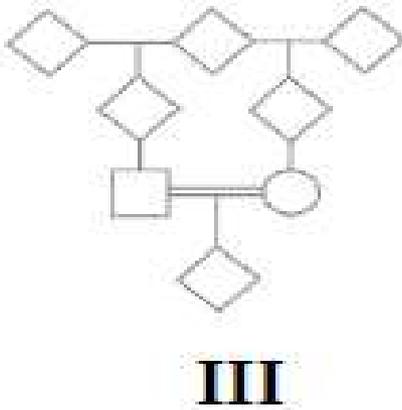
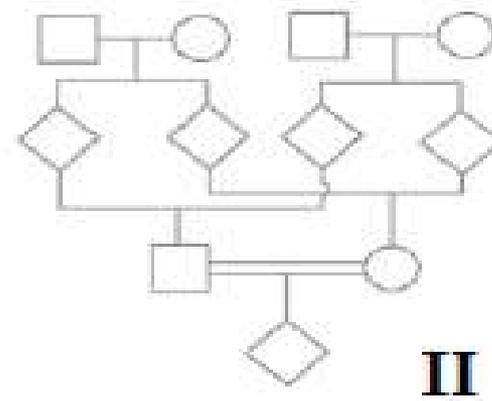
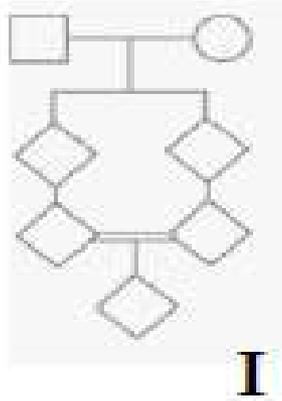
On dit que les deux individus **A et B** sont **apparentés** car ils possèdent un ancêtre commun **Z**.

L'individu **I**, produit de l'accouplement entre **A et B**, est **consanguin** car ses deux parents son apparentés.

**Le coefficient de consanguinité de l'individu I (FI), est égal 1/2 coefficient de parenté entre ses parents A et B.**

C'est donc la probabilité que les deux exemplaires d'un gène tiré au hasard chez cet individu soient identiques par ascendance.

# Exemples d'unions consanguines



**I : Cousins germain**

**II : doubles cousins germain**

**III : Demi-cousins germain**

**IV : cousins inégaux**

**V : cousins issus de germains**

## \*- Calcul du coefficient de consanguinité (FI)

Si les parents ne sont pas apparentés **FI = 0**

Dans les autres cas **FI** est calculé en fonction des degrés de liens entre l'individu et le ou les ancêtres communs.

### a- dessiner l'arbre généalogique

- Les 2 personnes à évaluer (X et Y)
  - Les ancêtres communs
  - Les intermédiaires

### b- Identifier les ancêtres communs

c- Identifier chaque chemin permettant de joindre X à Y via 1 ancêtre commun et compter le nombre n de sauts.

### § Chaque chemin contribue

$$F_I = \sum_{I=1}^n (1/2)^{m+p+1}$$

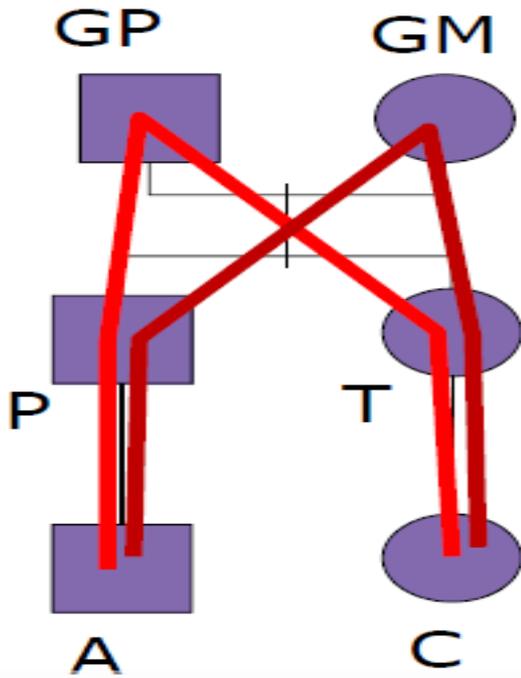
- pour  $(1/2)^n$  au coeff. de parenté
- pour  $1/2 \times (1/2)^n = (1/2)^{n+1}$  au coeff de consanguinité

**m** = le nombre de générations qui relie la mère de I à l'ancêtre commun

**p** = le nombre de générations qui relie le père de I à l'ancêtre commun.

**n** = nombre d'ancêtres communs

\*- Calcul du coefficient de parenté et du coefficient de consanguinité entre 2 cousins germains



Chemins

- A-P-GP-T-C
- Contribution P1 =  $(1/2)^4$
- A-P-GM-T-C
- Contribution P2 =  $(1/2)^4$

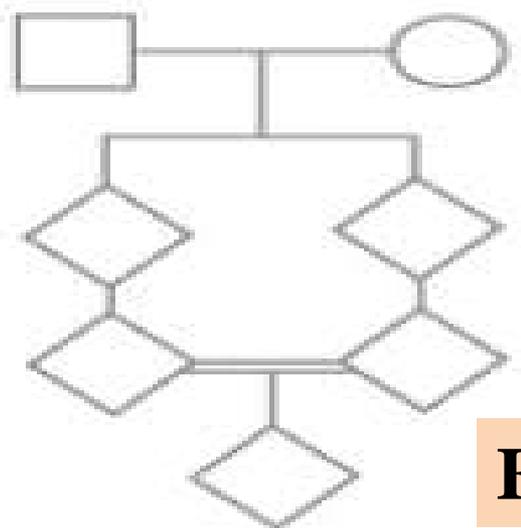
• Parenté (**r**)

-  $P1 + P2 = (1/2)^4 + (1/2)^4 = 1/8$

• **F** de leur enfant

$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/16$$

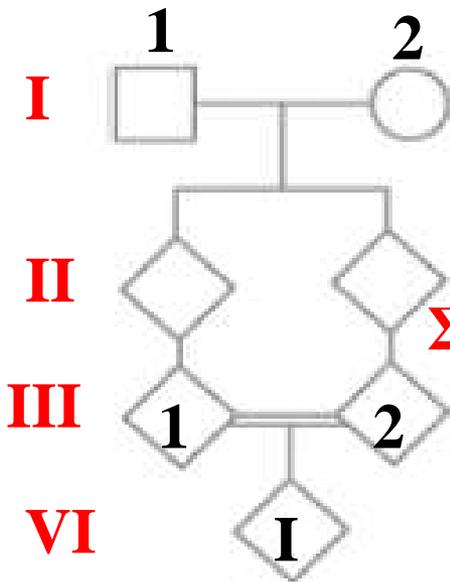
-  $(1/2)^{4+1} + (1/2)^{4+1} = 1/16$



**F = 1/2 r**

A titre d'exemple, nous allons calculer dans le cas où les deux parents sont **cousins germains**:

la probabilité qu'un gène particulier présent à la génération I, celle des ancêtres communs, soit transmis à l'enfant de III1 et III2 est  $1/8$  ( $1/2$  à chaque génération) si l'on considère indépendamment la voie passant par le père ou la mère.



$n$  ancêtre communs = 2 (les grand parents)

$$m = 2$$

$$p = 2$$

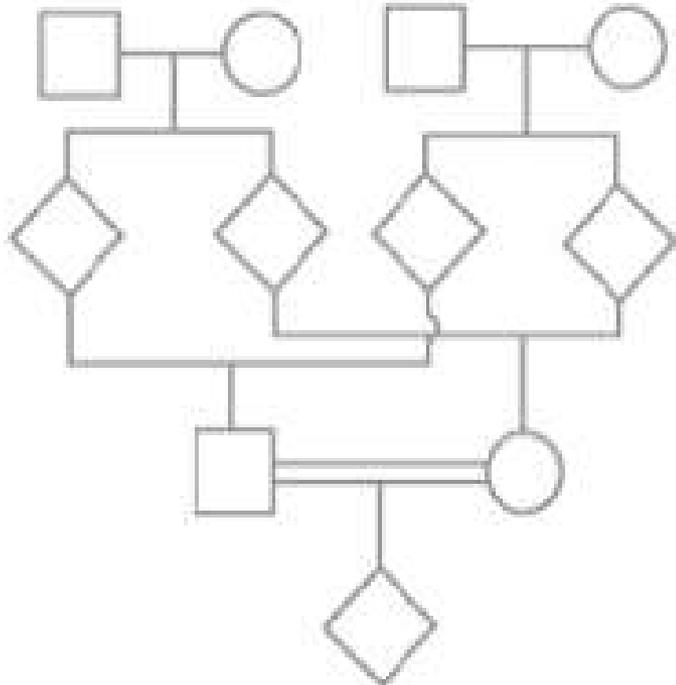
$\Sigma$  = somme (on calcule  $1/2^{(m+p+1)}$  pour chaque ancêtre)

$$F = \Sigma 1/2^{(m+p+1)} = 1/2^{(2+2+1)} + 1/2^{(2+2+1)} = 1/32 + 1/32 = 1/16$$

$$FI = 1/2^{2+2+1} + 1/2^{2+2+1} = 1/16$$

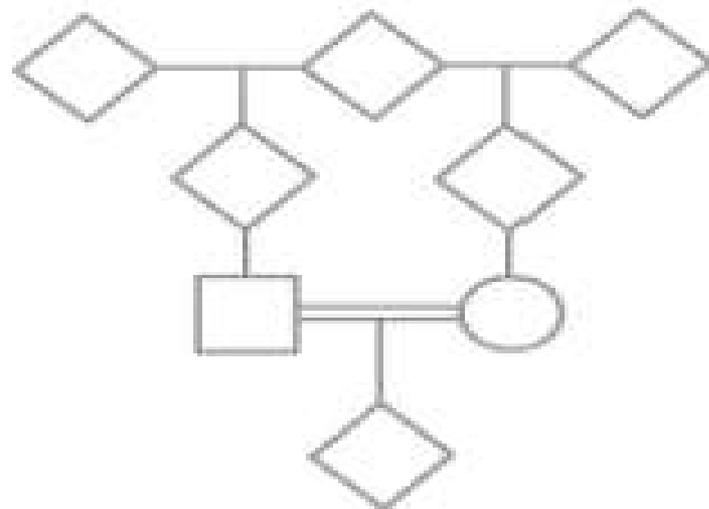
**$1/16$  est le coefficient de consanguinité d'un individu issu d'une union entre des cousins germains**

Le coefficient de parenté  **$r$**  de deux cousins germains est  **$1/8$** .



**doubles cousins germains**

$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/8$$



**Demi-cousins germains**

$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} = 1/32$$

Cousins germains FI = 1/16

Doubles cousins germains FI = 1/8

Cousins 2e degré FI = 1/64

Cousins 3e degré FI = 1/256

- En cas de mariage entre cousins germains

Probabilité d'avoir un enfant atteint dans le cas  
d'une maladie autosomique récessive dans

\* un mariage apparenté,

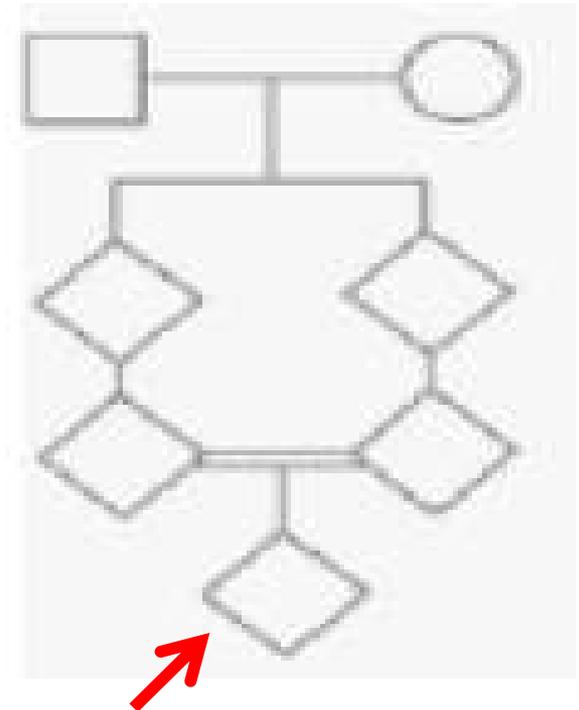
1- en l'absence d'antécédent familial pour cette pathologie

$$= q^2 + Fq$$

$q^2$  : fréquence de la maladie = 1/10 000

F : coefficient de consanguinité (cousins germa

$$q^2 + Fq = 1/10000 + 1/16 \times 1/100 \\ \sim 1/1600$$



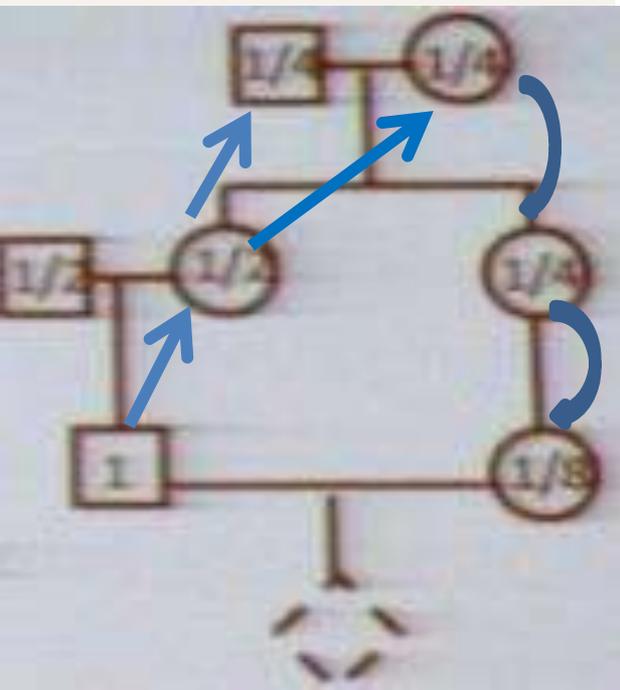
## 2- Si un hétérozygote épouse sa cousine germaine

Risque que la mère soit hétérozygote **X**

risque que le père soit hétérozygote **X 1/4**

- Risque pour le père d'être hétérozygote : **1**
- Risque pour la mère d'être hétérozygote : **1/8**  
(car cousine germaine d'un hétérozygote)

$$[(1 \times 1/2 \times 1/2 = 1/4) + 1/4 = 2/4 = 1/2] \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$



→ **Risque d'avoir un enfant atteint :**

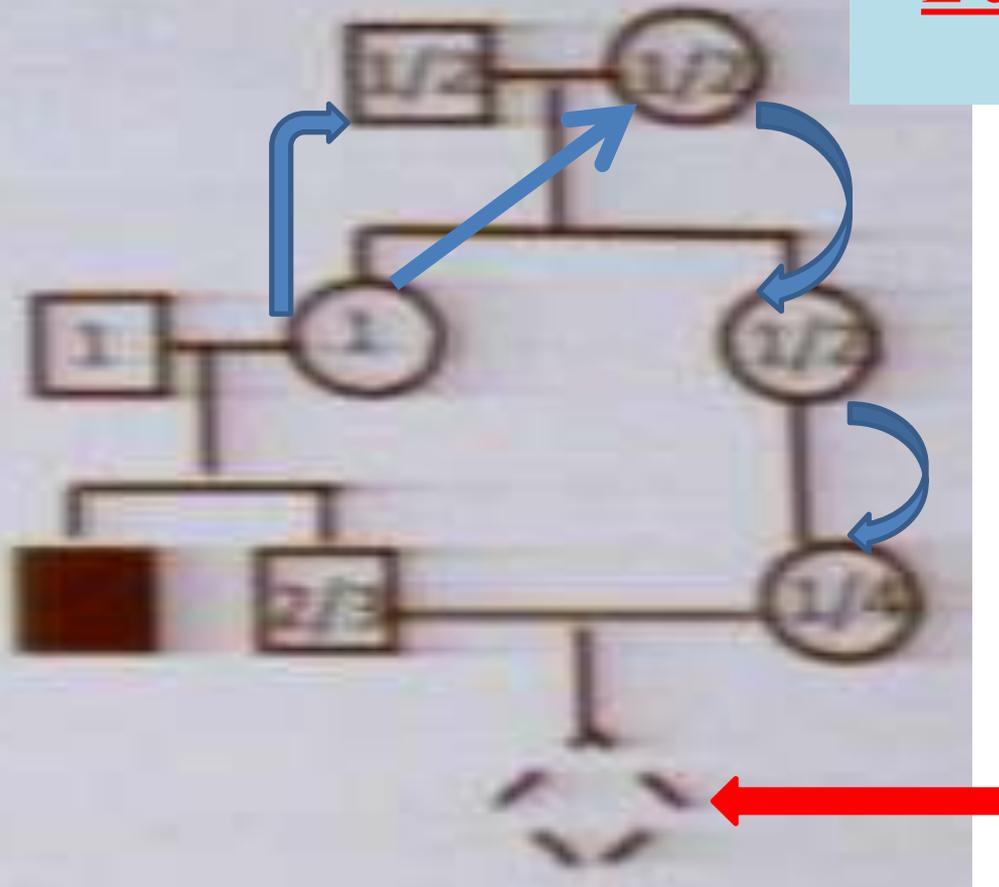
$$1 \times 1/8 \times 1/4 = 1/32$$

### 3 si le frère sain d'un malade épouse sa cousine germaine

Risque que la mère soit hétérozygote x  
risque que le père soit hétérozygote x 1/4

- Risque pour le père d'être hétérozygote : **2/3**  
(car frère d'un sujet atteint)

L'existence d'antécédent familial  
pour cette pathologie



- Risque pour la mère d'être hétérozygote : **1/4**  
(car cousine d'un sujet atteint)

→ **Risque d'avoir un  
enfant atteint :**  
 **$2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$**

## c2 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.

Ainsi, **la drépanocytose** est fréquente en Afrique car les **sujets hétérozygotes ont été sélectionnés naturellement** puisqu'ils résistent mieux au paludisme.

Un couple formé par un individu malade homozygote (a/a) et un porteur sain hétérozygote (A/a),

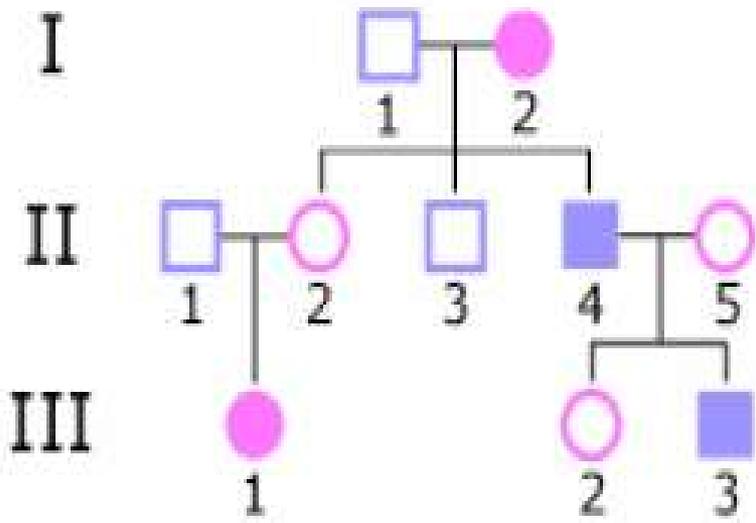
a un risque de donner naissance à un enfant atteint qui est **de 1/2**  
(ce qui correspond au risque de transmission des maladies dominantes).

## 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.**

**Situation plus fréquente en cas de consanguinité**

### c3-L'hétérogénéité génétique

Une maladie est hétérogène sur le plan génétique si **des mutations différentes peuvent conduire à un phénotype identique ou similaire.**

L'hétérogénéité génétique intéresse tous les modes de transmission mais est particulièrement illustrée par les maladies AR.

On distingue :

#### §-Hétérogénéité alléliques ou intralocus

qui rend compte du fait qu'une maladie peut être due à **des mutations différentes (alléliques) dans le même gène.**

**Une maladie / plusieurs allèles morbides**

#### §- Hétérogénéité 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)

**#- L'hétérogénéité allélique ou 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.

**Exemple: MUCOVISCIDOSE ou Fibrose Cystique (CF)** maladie récessive autosomique la plus fréquente dans la population Européenne **1/2000** naissances (fréquence variable selon les populations), **1/22** porteurs hétérozygotes.

C'est **une maladie respiratoire et digestive.**

**Le Gène CFTR (250 kb) est situé sur Chromosome 7, bras court, 27 Exons.**



C'est ainsi que l'on connaît plus de **7190 allèles différents du gène CFTR**

impliqué dans la mucoviscidose

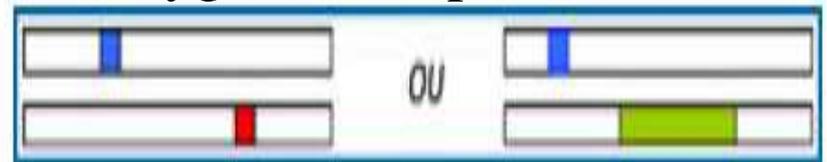


**l'hétérogénéité allélique**

**Un individu malade portant deux mutations différentes au même locus est appelé hétérozygote composite.**

Deux mutations différentes: des hétérozygotes composites.

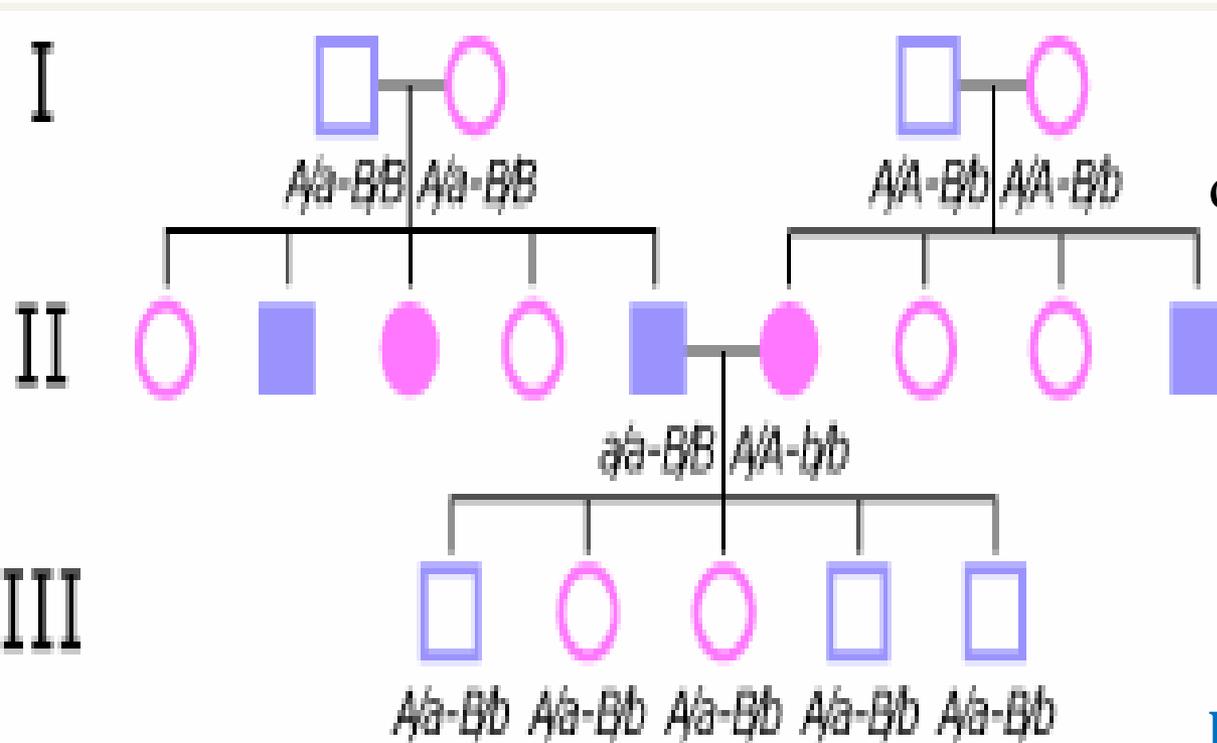
**Un hétérozygote composite est évidemment atteint.**



**#- L'hétérogénéité interlocus** se traduit par le fait qu'un phénotype apparemment identique peut être causée par des mutations dans des gènes différents (**une maladie / plusieurs gènes**).

On a, par exemple, identifié actuellement plus de **40 loci** impliqués dans **les rétinites pigmentaires** (AD, AR et RLX) qui sont des affections dégénératives de la rétine.

**Exemple : Surdités isolées AR, plus de 60 gènes**



Chaque enfant hérite d'un allèle normal pour chacun des gènes (A/B: **le gène de la myosine 7A** et le **gène de la connexine 26**) et ne sera pas atteint de surdité.

**Chacun des enfants est hétérozygote, porteur sain pour chacun des deux gènes**

## \* Exemples de maladies AR:

- Les VI types de glycogénose.
- Les intolérances aux sucres : galactose, fructose, saccharose, lactose.
  - Les VI types de mucopolysaccharidoses, sauf la II
- La plupart des troubles du métabolisme des acides aminés : phénylcétonurie, tyrosinose, cystinose, leucinose, différents types d'albinisme
  - De nombreuses anomalies du métabolisme des lipides.
  - De nombreux troubles de l'hormonosynthèse, thyroïdienne et surrénalienne surtout.
    - Drépanocytose, thalassémies.
    - Déficits en facteurs I, II, V, VII, XII, XIII.
      - Mucoviscidose.
- - l'albinisme : impossibilité pour l'organisme de synthétiser la mélanine conduisant à une absence de pigmentation de la peau, du système pileux et de l'iris ;
- - la phénylcétonurie : défaut du catabolisme de la phénylalanine provoquant une arriération mentale due à l'accumulation d'acide phénylpyruvique dans le tissu nerveux ;

# Gènes et maladies

**1 gène**  **1 maladie**

1 mutation (achondroplasie, drépanocytose)

N mutations (hétérogénéité allélique)

**1 gène**  **N maladies**

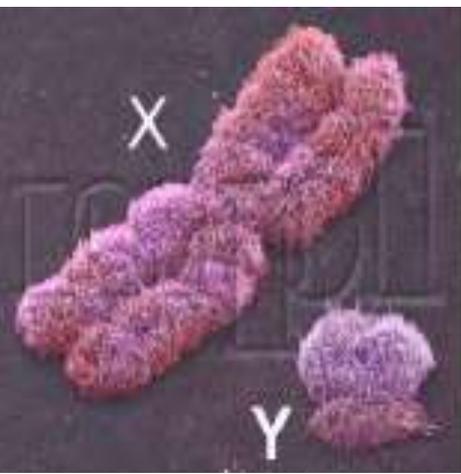
Exemple : gène  $\beta$  globine et  $\beta$  thalassémie,  
drépanocytose

**N gènes (« ou ») 1 maladie**

(hétérogénéité génétique)

**N gènes (« et ») 1 maladie**

maladie polygénique



# CHAPITRE I:

## GÉNÉTIQUE HUMAINE

### HEREDITE LIEE AU SEXE

**Le chromosome X,  
chromosome sexuel,  
peut être à l'origine de différentes  
maladies génétiques,  
touchant uniquement les femmes,  
uniquement les hommes  
ou les deux.**

# 4- Hérité lié au sexe

## a) Définitions

Un caractère lié au sexe est déterminé par un gène porté par un **gonosome**.

**X X**



En plus des 22 paires d'autosomes, la femme possède deux chromosomes **X**

(**XX** 2 copies de chaque gène du X),

elle est dite **homogamétique** (produit un seul type de gamètes **X**).

**X Y**



L'homme a un chromosome **X** et un chromosome **Y**

(**XY** 1 copie de chaque gène de X),

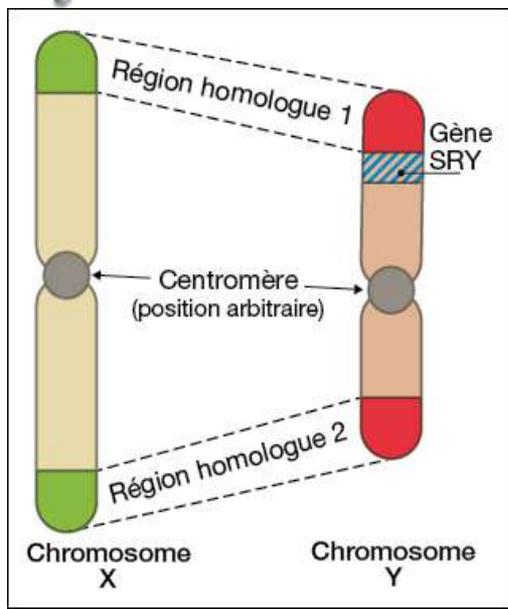
il est dit **hétérogamétique** (produit deux types de gamètes **X** et **Y**).

**La plupart des maladies liées au sexe sont transmises par le chromosome X.**

**Les chromosomes X et Y n'ont qu'une très petite partie commune.**

**Les maladies dont le gène est localisé sur le chromosome X se transmettent le plus souvent sur le mode récessif lié à l'**X** ;**

certaines sont transmises sur le **mode dominant lié à l'**X****.



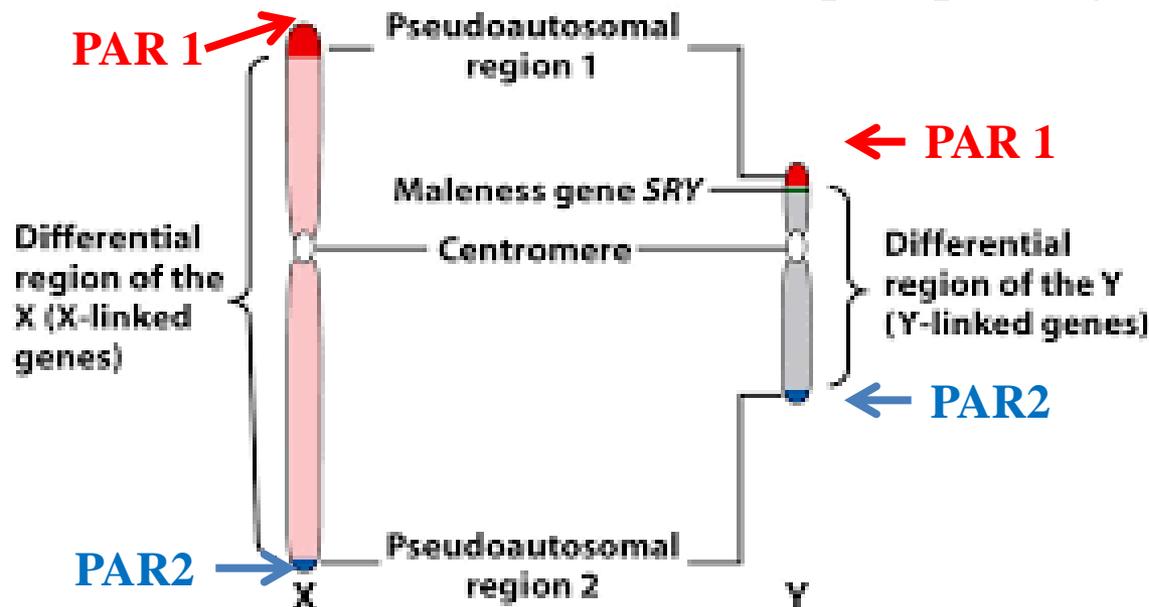
Même si les gonosomes X et Y (**chromosomes sexuels**) sont de taille différente, le fait qu'ils s'apparient durant la méiose indiquent qu'ils contiennent au moins une portion homologue.

Les caractères déterminés par des allèles portés par cette portion homologue: **pseudo-autosomique (PAR 1 et PAR 2)** sont **indirectement liés au sexe** et ils se comportent comme **les caractères autosomiques**.

Par contre, les caractères portés par les **portions non homologues** sont **directement liés au sexe** et leur génétique est particulière.

Etant donné que le chromosome X est nettement plus grand que le chromosome Y,

les caractères liés au sexe sont presque toujours portés par le gonosome X.

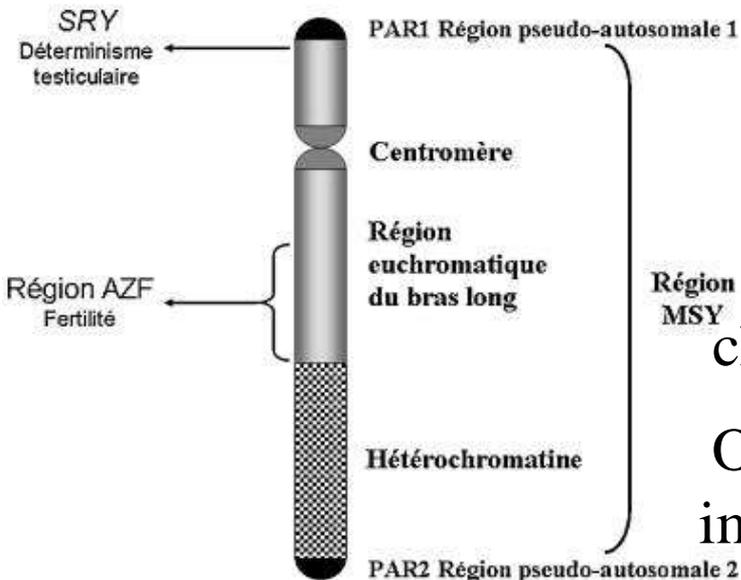


**Une mutation sur le chromosome Y sera automatiquement transmise du père à son fils et ne sera jamais retrouvée chez une femme.**

## Les chromosomes sexuels = gonosomes

\*- Chez l'Homme, le chromosome Y est un petit chromosome de **59 Mb**.

Il contient environ **70 gènes** essentiellement impliqués dans la différenciation sexuelle masculine (**SRY**) et la spermatogénèse. Aujourd'hui, seuls 54 gènes sont communs aux 2 gonosomes et 15 gènes ne sont présents que sur le chromosome Y.



Une grande partie de ses bras longs est constituée **d'hétérochromatine de taille très variable**.

On remarque que la présence ou non chromosome Y détermine le sexe de l'individu.

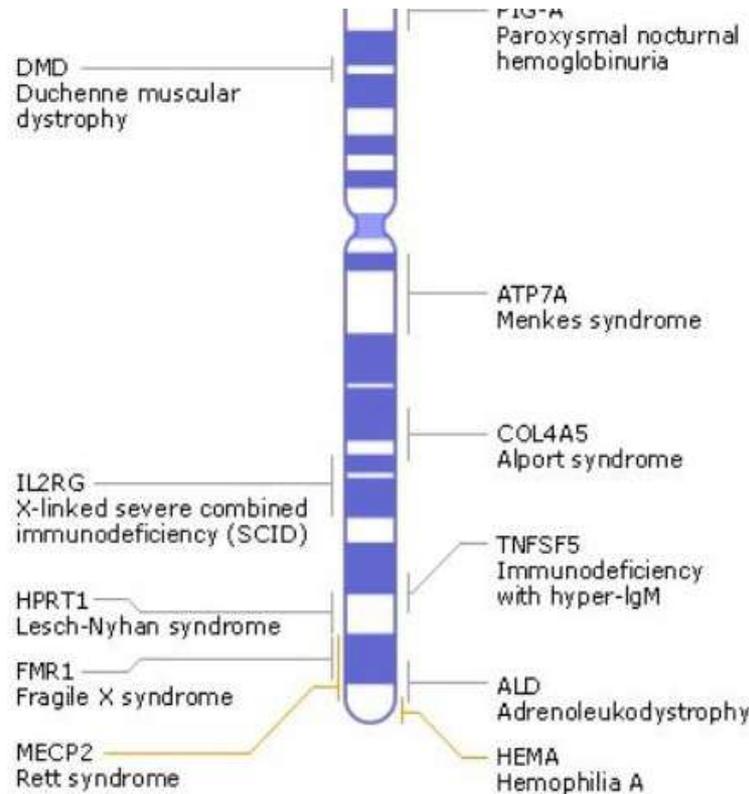
On a identifié sur ce chromosome un des gènes importants qui déterminent le sexe de l'individu,

le **gène SRY** (*Sex-determining Region of Y*).

➔ **La présence du chromosome Y est un facteur qui détermine la masculinité des humains.**

\*- Le chromosome X humain,  
séquencé en 2005,

est un grand chromosome de **155 Mb** qui  
contient environ **2000 gènes** .



**Chez les femmes,**  
le chromosome X représente presque  
**5% de tout le ADN** et  
**chez les hommes,**  
qui ont seulement un chromosome X,  
il représente environ **2,5% de tout le ADN**.

**Les hommes héritent du chromosome X qu'ils ont de leur mère et  
du chromosome Y de leur père,  
alors que les femmes héritent d'un chromosome X de la mère et  
de l'autre du père.**

## - Particularités de l'hérédité liée au chromosome X

Les individus de **sex masculin** n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont **hémizygotés** et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X ( **$X^D Y$**  ou  **$X^d Y$** ).

Par contre, les femmes possèdent deux chromosome X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X ( **$X^D X^D$**  ou  **$X^d X^D$**  ou  **$X^d X^d$** ) **elles sont soit homozygotes soit hétérozygotes** .

### b) 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.

**Elle 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**.

## c) Hérité récessive liée à l'x

### c1 : Définition

Un gène récessif lié à l'X se manifeste presque exclusivement chez le **garçon hémizyote** qui ne possède qu'un seul chromosome X.

Un allèle morbide récessif porté par le chromosome X ne sera pas exprimé à l'état hétérozygote chez une femme  $X^M X^m$  ( $X^M$  = allèle sain dominant et  $X^m$  = allèle morbide récessif), on parle d'une femme porteuse saine, alors qu'un homme ne pourra qu'être sain ( $X^M Y$ ) ou atteint ( $X^m Y$ ), mais jamais porteur sain.

➔ **Dans le cas de ces maladies, les hommes sont donc beaucoup plus fréquemment touchés que les femmes (pour lesquelles il faut que les deux parents soient porteurs de l'allèle malade).**

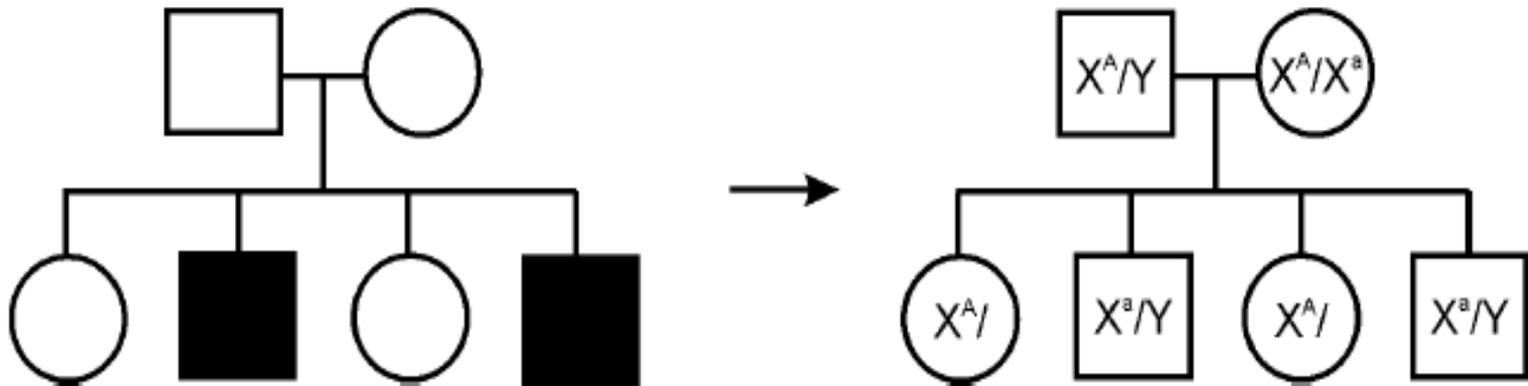
REMARQUE: Chez la fille le gène ne se manifesterait que dans certaines situations rares (**homozygotie, inactivation préférentielle du chromosome porteur du gène normal, syndrome de Turner, gène inactivé par une translocation X et autosome**).

# 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 (porteuse)** a un risque de **50%** de transmettre son chromosome **X** portant l'allèle qui cause la maladie à chacun de ses enfants.

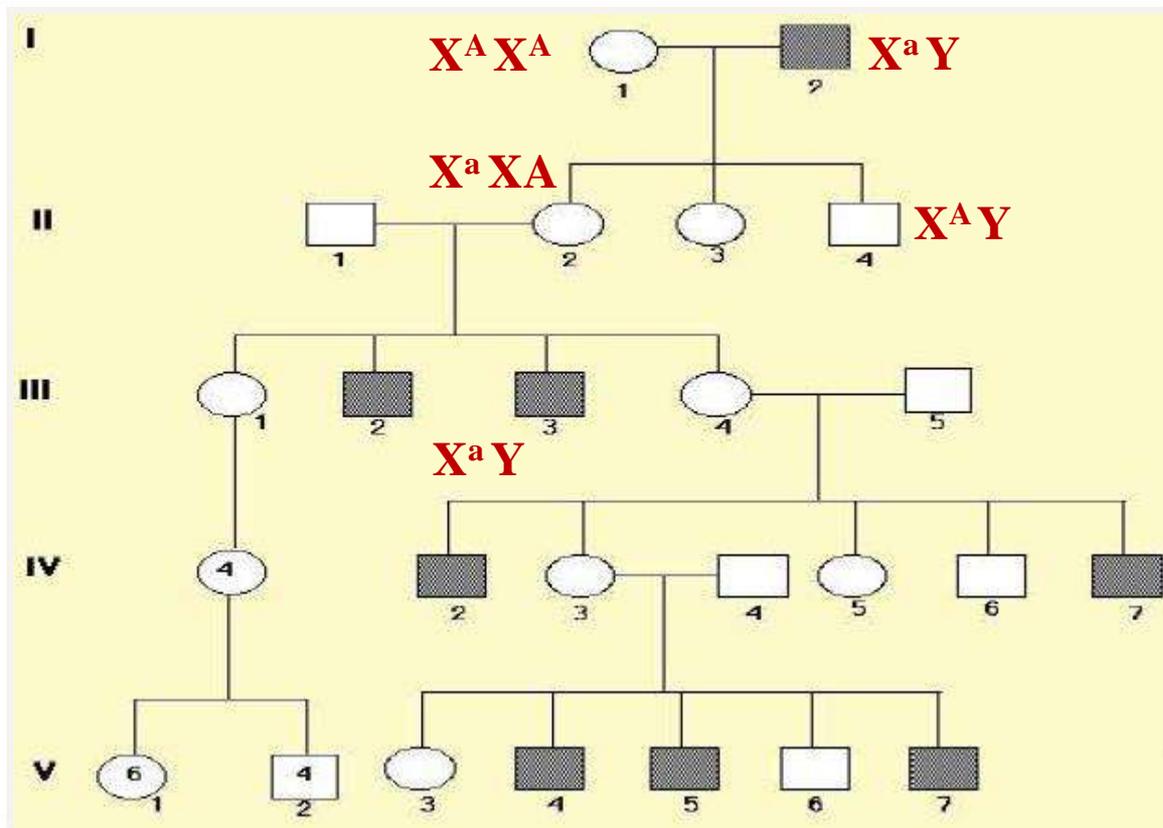
- **Ses filles ont un risque de 50% d'être conductrices**: les filles pouvant être homozygotes saines ( $X^A/X^A$ ) ou hétérozygotes ( $X^A/X^a$ ).
- **Ses fils ont un risque de 50% d'être atteints**: la présence d'un seul de ces allèles ( $X^a$ ) suffira à déclencher la maladie chez l'homme ( $X^a/Y$ )



## 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.



- Seuls les garçons sont touchés par la maladie.

- Un garçon malade n'a aucun de ses parents malade.

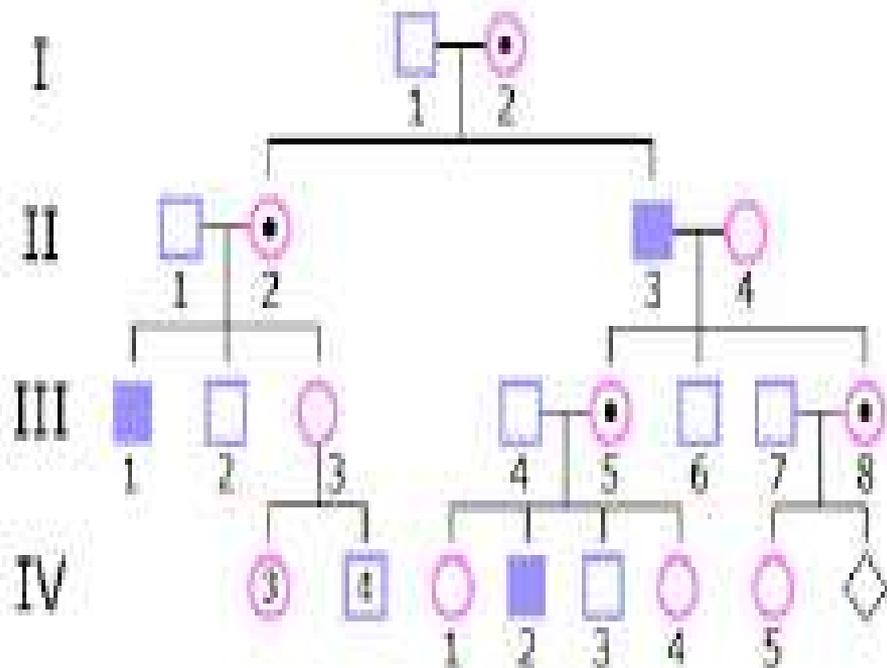
- L'allèle muté est donc récessif.

- Il ne peut être porté par le chromosome Y (son père serait malade)

- Le gène est donc porté par le chromosome X

## Exemple: Hémophilie

Certains 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.***



• Hémarthrose du genou

## c2 : Critères de reconnaissance d'une maladie RLX

- Les sujets atteints sont pratiquement tous des garçons.

- Ils naissent en général du mariage d'une femme hétérozygote normale (conductrice ou porteuse de la maladie) et d'un homme normal.

- Dans les fratries des sujets malades,  
un garçon sur deux en moyenne est atteint,  
et une fille sur deux est conductrice.

- Dans la famille du père, les sujets sont sains,

- tandis que des hommes du côté maternel peuvent être atteints.

- Dans la descendance d'un malade tous les garçons sont sains,

**jamais de transmission père-fils** et toutes les filles sont hétérozygotes (conductrices) et phénotypiquement normales.

-Manifestations chez les hétérozygotes  $\Rightarrow$  inactivation du chromosome X

Parfois les conductrices de maladies récessives liées à l'X ont certaines manifestations de la maladie.

A cause des phénomènes **d'inactivation des chromosomes X**, cette inactivation peut ne pas être tout à fait aléatoire.

### c3- Particularités de l'hérédité récessive liée à l'X (RLX)

#### \*- Inactivation de l'X = Lyonisation de l'X

(Théorie de Mary Lyon, 1961)

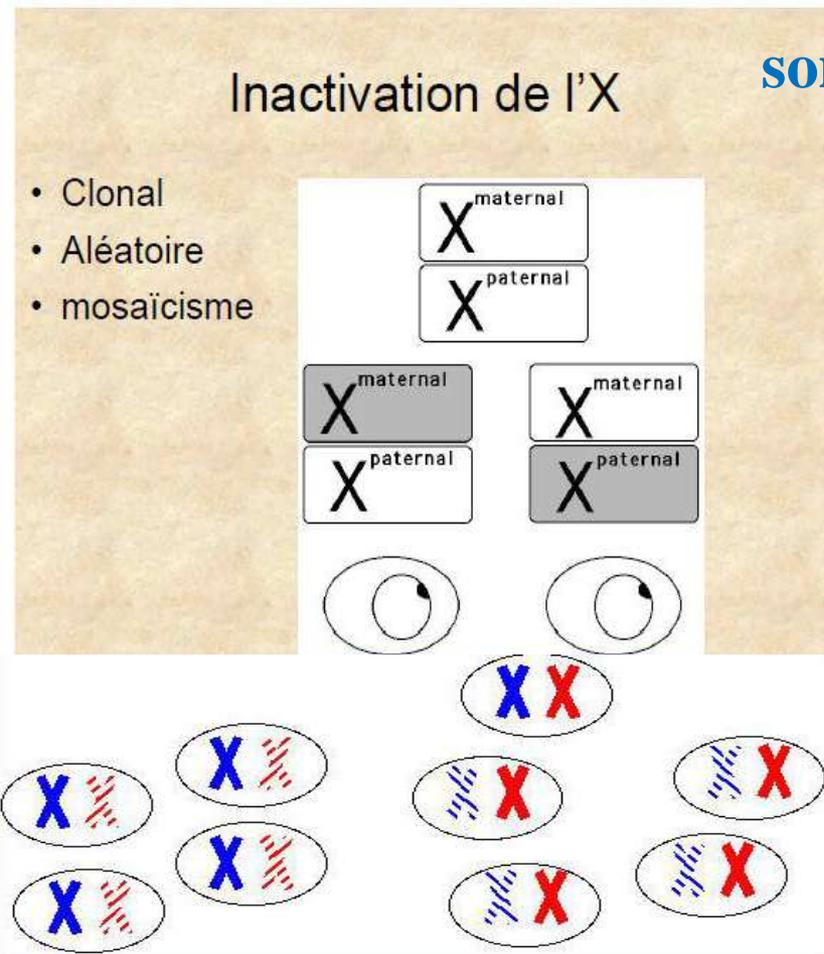
→ **Un mécanisme de correction du dosage génique est donc requis** pour assurer un niveau égal d'expression des gènes portés par l'X chez la femme et l'homme (**un mécanisme épigénétique**)

**Un seul X est actif dans les cellules somatiques des femelles des mammifères.**

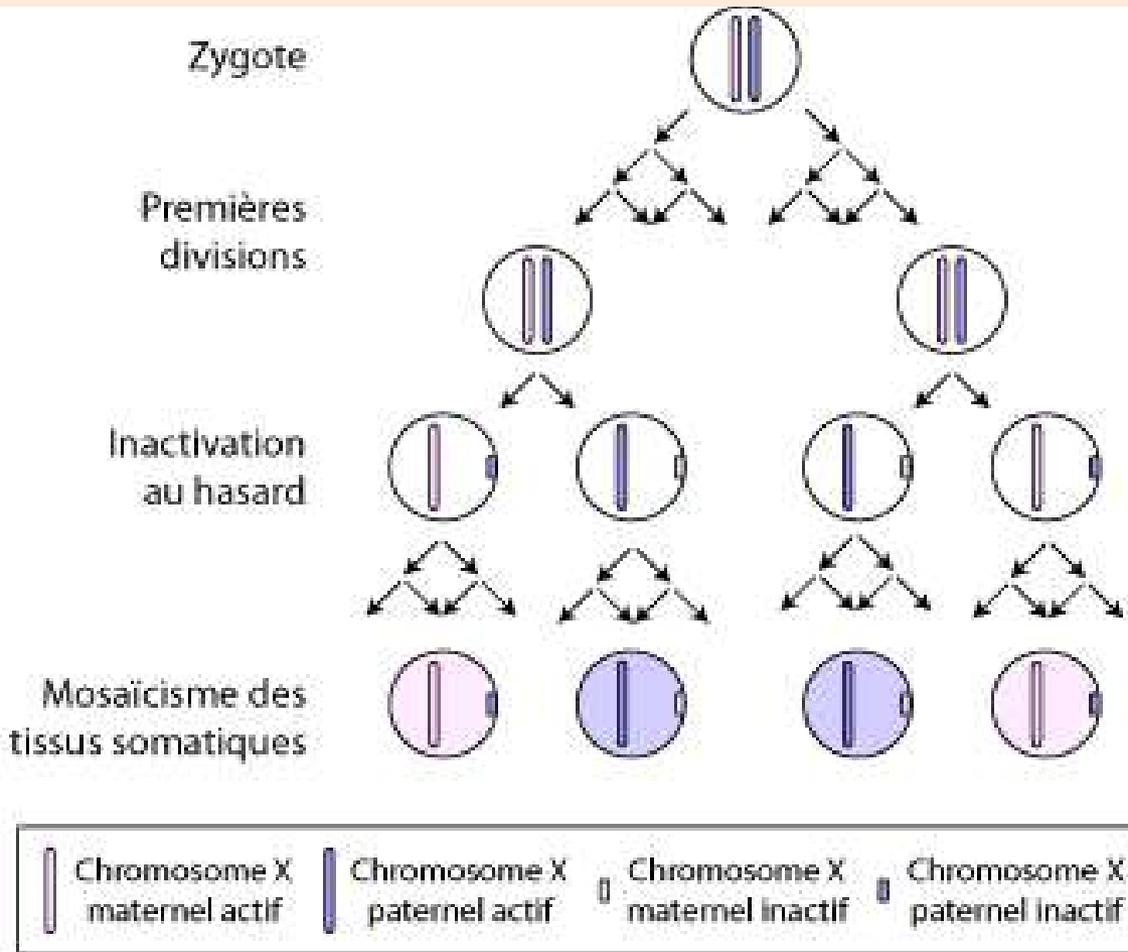
- L'un des deux chromosomes X des cellules somatiques d'une femme (46,XX) est inactivé : **Processus d'extinction transcriptionnelle.**

- Cette inactivation (**lyonisation**) se produit **au hasard** et porte

- soit sur le chromosome X d'origine maternelle (**X<sub>m</sub>**),
- soit sur le chromosome X d'origine paternelle (**X<sub>p</sub>**).



**\*- L'inactivation** de l'un des X intervient très tôt au cours de l'embryogenèse (7-10 j post fécondation),



**L'inactivation d'un des X chez la femme permet une égalisation entre l'homme et la femme de la transcription des protéines au niveau des chromosomes X.**

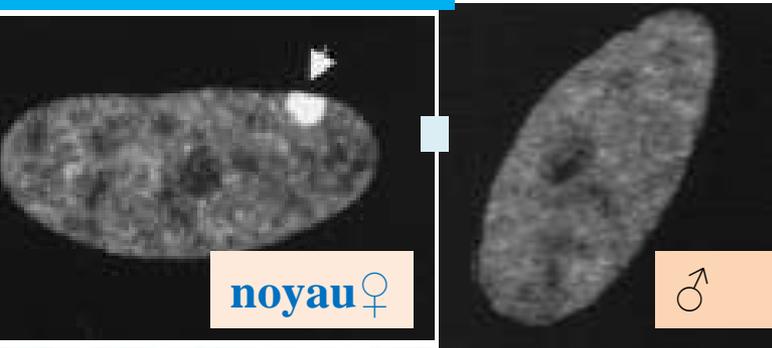
**\*- Le choix de l'X** se fait au hasard dans chaque cellule, on a donc une chance sur deux que ce soit l'X paternel ou l'X maternel qui soit inactivé.

**\*- Transmission clonale** d'une cellule à l'autre (irréversible dans les cellules somatiques)

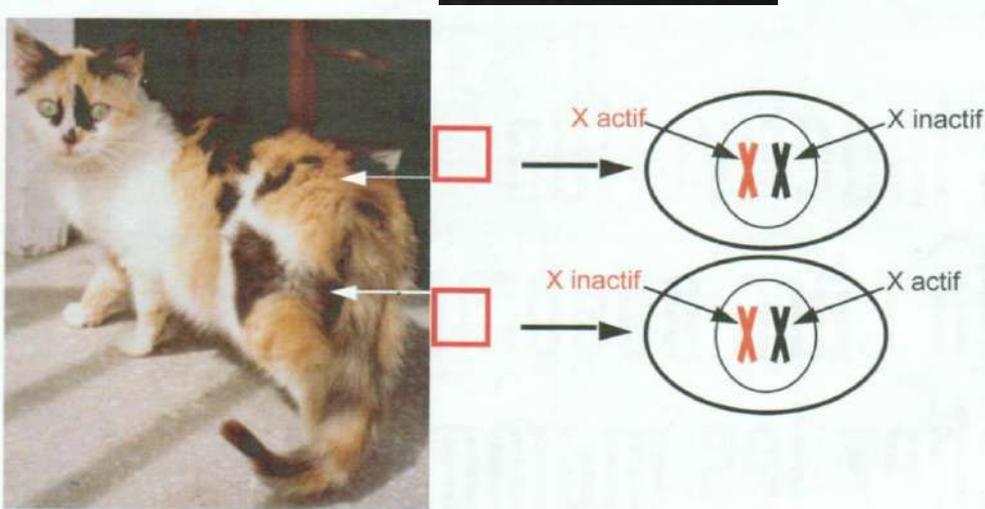
**\*- Réversible**, uniquement, dans les cellules germinales, au cours de la gamétogenèse chaque ovule reçoit une copie active du chromosome

Au cours de cette inactivation un des deux chromosomes X passe, durant le développement embryonnaire précoce, d'un état euchromatique actif à un état hétérochromatique inactif, connu sous le nom de **corpuscule de Barr = le Corps de Barr**.

### Corpuscule de Barr



Une étape de comptage indispensable à la bonne régulation du processus, puisqu'elle permet par exemple d'éviter que l'unique chromosome X des mâles soit inactivé.

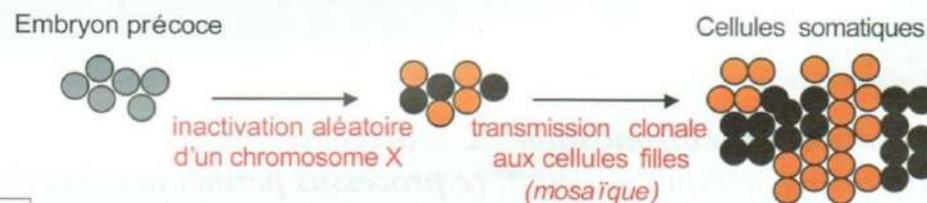


La couleur du pelage du chat est portée sur le chromosome X.

Du fait que **les mâles** n'ont qu'un X, ils ne peuvent porter **qu'une couleur** (noir ou roux),

en plus du blanc (absence de couleur).

En revanche, **les chattes** peuvent avoir **deux couleurs différentes**, une sur chaque X, selon la zone du corps.



**EXEMPLE** Chat « **écaille de tortue** »

En conséquence, **les femmes sont une mosaïque** de deux lignées cellulaires avec une inactivation aléatoire de l'un des chromosomes X (X maternel ou X paternel).

La répartition aléatoire des X actifs dans tous les tissus explique **la variabilité d'expression de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques (voire cliniques) chez les conductrices.**

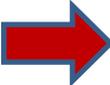


La femme est une véritable **MOSAÏQUE PHYSIOLOGIQUE**, ce qui veut dire qu'elle a (**si il n'y a aucune circonstance particulière**):

\*une certaine proportions de cellules (**50%**) dans lesquelles son **chromosome X d'origine paternel est fonctionnel**

\*une certaine proportion de cellules (**50%**) dans lesquelles son **chromosome X d'origine maternelle est fonctionnel;**

 **le ratio d'inactivation est proche de 50/50**

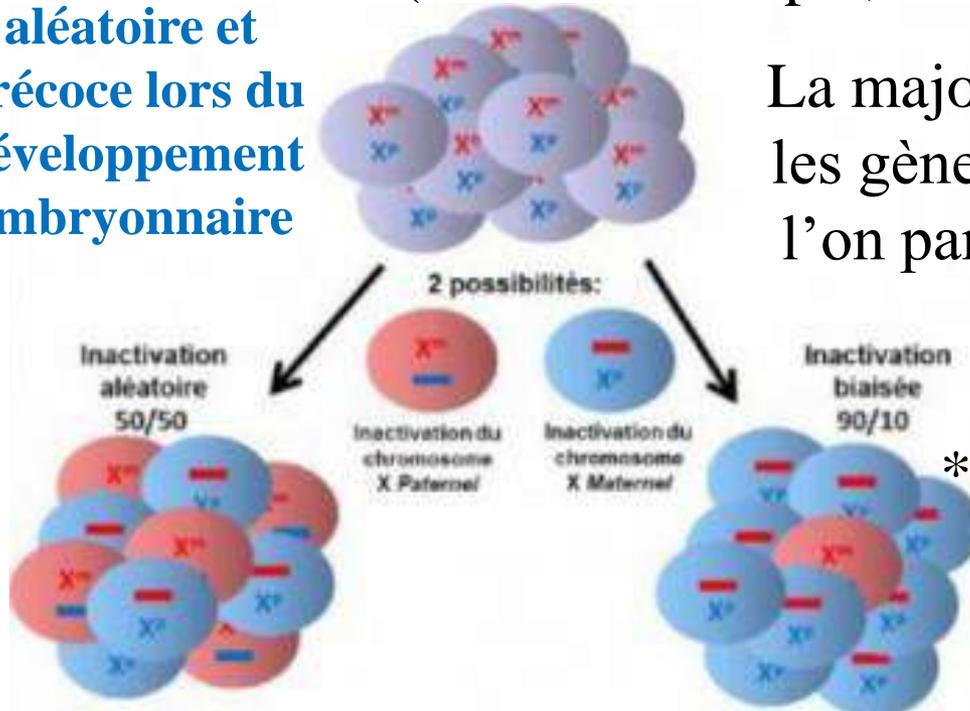
 **Chez les femmes porteuses d'une mutation liée à l'X,**

la proportion de cellules fonctionnellement normales est généralement suffisante pour les protéger des effets cliniques de cette mutation.

## \*- LES BIAIS D'INACTIVATION

Parfois, l'un des chromosomes est préférentiellement inactivé (dans cet exemple, le **X maternel, X<sub>m</sub>**).

**Inactivation aléatoire et précoce lors du développement embryonnaire**



La majorité des cellules expriment alors les gènes de l'autre X (**paternel, X<sub>p</sub>**) et l'on parle ici **d'un biais d'inactivation du chromosome X.**

**\* On parle de biais d'inactivation lorsque le même chromosome est actif dans 70% des cellules ou plus.**

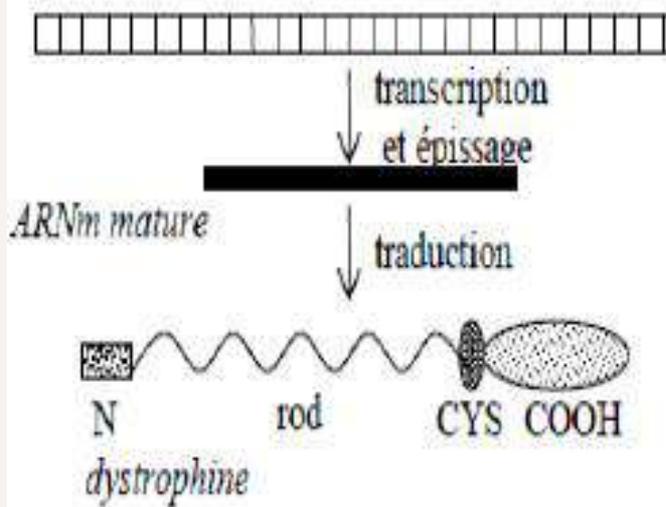
**→ biais d'inactivation favorable ou défavorable**

**Si le biais est défavorable alors on peut avoir une manifestation chez la femme.**

Ce mécanisme d'inactivation explique que certaines conductrices expriment des signes, d'autres non.

## Exemple: Myopathie de Duchenne (DMD)

La **myopathie de Duchenne** touche 1 garçon sur 3000.



Le gène en cause est le gène de la **dystrophine** qui est très long (**2,3 méga** bases), il est bien connu, le locus concerné est sur le chromosome (**Xp21**).

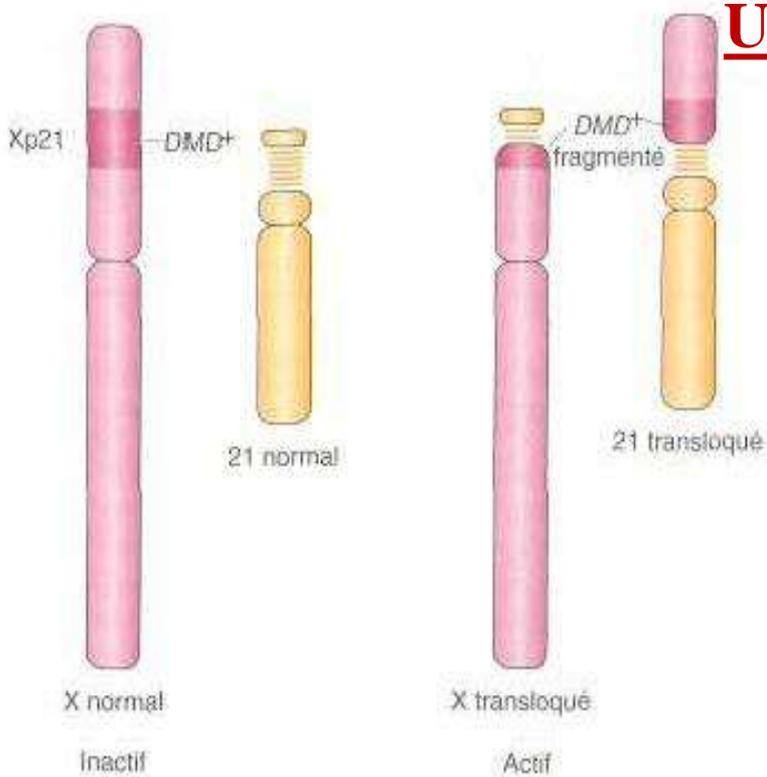
Il est organisé en **79 exons** séparés par des introns de taille très variable. Il est transcrit en **un ARNm de 14 kb** qui code pour une **protéine** : **la dystrophine**.

**La myopathie de Duchenne (MD) correspond à une inactivation totale du gène donc la protéine est absente.**

**!!!! La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie génétiquement létale = maladie dans laquelle les individus atteints n'ont pas de descendance donc pas de transmission.**

**Particularités de cette maladie : il y a taux très élevé de mutations de novo et on peut aussi voir des cas de mosaïques germinales**

## Une translocation X : autosome équilibrée



**Schéma des chromosomes d'une femme atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne, hétérozygote pour une translocation réciproque entre le chromosome X et le chromosome 21.**

Le point de cassure de la translocation a fragmenté un allèle *DMD+*, le rendant ainsi non fonctionnel.

L'inactivation du chromosome X normal a également rendu non fonctionnel l'allèle *DMD+* intact.

### Le biais d'inactivation

un biais d'inactivation en faveur de l'X anormal, la population ayant l'X normal subissant une pression de sélection négative.

➔ **C'est le chromosome X normal qui va s'inactiver**

# Conclusion

**L'inactivation de l'X** est un modèle fondamental pour l'étude de la régulation des gènes.

Elle intervient de façon très importante dans le conseil génétique des maladies liées au sexe.

**L'inactivation au hasard** protège les femmes de l'expression des maladies récessives alors que l'inactivation préférentielle de l'X anormal peut protéger les femmes de l'expression de maladies dominantes,  
souvent létales chez le garçon.

**Ces biais d'inactivation** peuvent constituer un moyen indirect d'identification des femmes porteuses d'une mutation.

**Le conseil génétique** dans les anomalies chromosomiques impliquant un X est complexe et doit tenir compte des types d'inactivation possibles chez les enfants de sexe féminin.

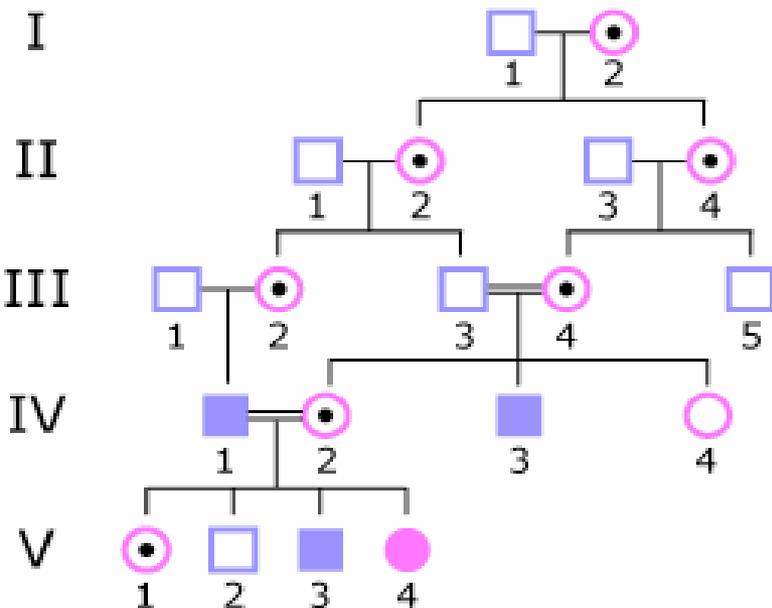
## \*- Consanguinité

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.



### 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**.

➔ Dans cette famille deux mariages entre cousins se sont produits

on pourrait penser qu'il s'agit d'une transmission **autosomique dominante**, si on n'étudiait cette maladie qu'à travers cette seule famille **IV (1et 2)**.

## REMARQUE ET RAPPEL:

**L'équation de Hardy-Weinberg est aussi applicable à l'hérédité récessive liée à l'X.**

-• Soit 2 allèles  $A$  et  $a$  dans une population

- allèle  $A$  de fréquence  $p$
- Allèle  $a$  de fréquence  $q$
- $p + q = 1$
- Distribution:  $[AA] = p^2$        $[Aa] = 2 pq$        $[aa] = q^2$



**Si la fréquence de l'allèle  $X^a = q$**

**Alors, la fréquence des hommes atteints sera  $q$  ( $X^aY$ )**

**Et la fréquence des femmes atteintes sera  $q^2$  ( $X^aX^a$ )**

### EXEMPLE 1: Hémophilie A:

\* Un homme sur 10 000 est touché

dans une collection de 10 000 chromosomes X masculins, un seul chromosome contiendra la mutation responsable de la maladie  $q = 0,0001$ ,

\* les femmes homozygotes affectées se rencontrent de manière exceptionnelle, dans la mesure où  $q^2 = 0,00000001$ , soit **1/100 000 000**.

**D'une manière générale,**

**les hommes sont plus fréquemment affectés par des maladies récessives liées au sexe que les femmes.**

## EXEMPLE 2 : **Daltonisme** :

\* 1 homme / 30 fréquence de l'allèle malade: •  $q = 1/30$        $p = 29/30$

- \* Femmes:
  - Homozygote Normales est  $(29/30)^2$
  - Homozygotes atteintes est  $(1/30)^2 = 1/900$
  - Conductrices est  $2pq \approx 2q = 1/15$



**La fréquence des hommes atteints** est donnée par la fréquence du gène **q** ;  
la **fréquence des femmes conductrices** est de  **$2pq$**  (fréquence des hétérozygotes)  
et **la fréquence des femmes bien portantes** est de  **$p^2 + 2pq$**  (homozygotes saines et hétérozygotes).

### **Exemples de maladies récessives liées à l'X:**

**Myopathie de Duchenne**

**Hémophilie A et B**

**Déficit en G6PD**

**Insensibilité aux androgènes**

## c4- Détection des femmes conductrices (hétérozygotes)

Dans une famille touchée par **une maladie RLX**, le dépistage des conductrices est essentiel en raison du risque de transmission et des possibilité éventuelles de diagnostic prénatal.

Cette détection peut se faire:

**\*- en recherchant des signes cliniques ou biologiques** mineurs de l'affection en cause (dosage sanguin des enzymes musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou dosage de l'activité du facteur VIII dans l'hémophilie A).  
Ce type de détection n'est possible que pour certaines maladies et toutes les conductrices n'expriment pas d'anomalie.

**\*- par la biologie moléculaire** quand le gène ou sa localisation sont connus.

**REMARQUE:** il y a quelques pièges.

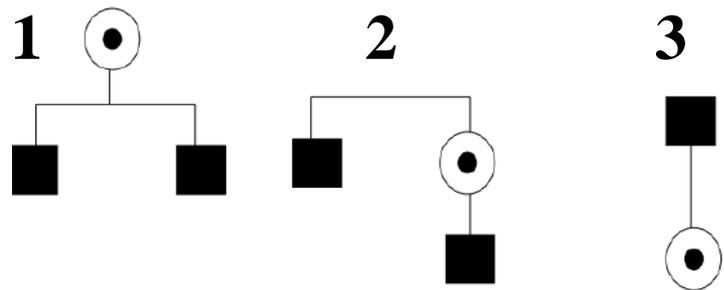
Comme pour l'hérédité dominante, il y a aussi des mutations **de novo**.  
Une femme qui a un enfant avec une maladie liée à l'X n'est pas forcément porteuse de la mutation.

## \*- Conductrices obligatoires

Il y a des situations où ce n'est pas la peine de faire de la biologie moléculaire pour savoir que ces femmes sont conductrices obligatoires.

Il suffit d'étudier l'arbre généalogique.

Trois exemples de femmes conductrices obligatoires :



1- Une femme qui a deux garçons atteints.

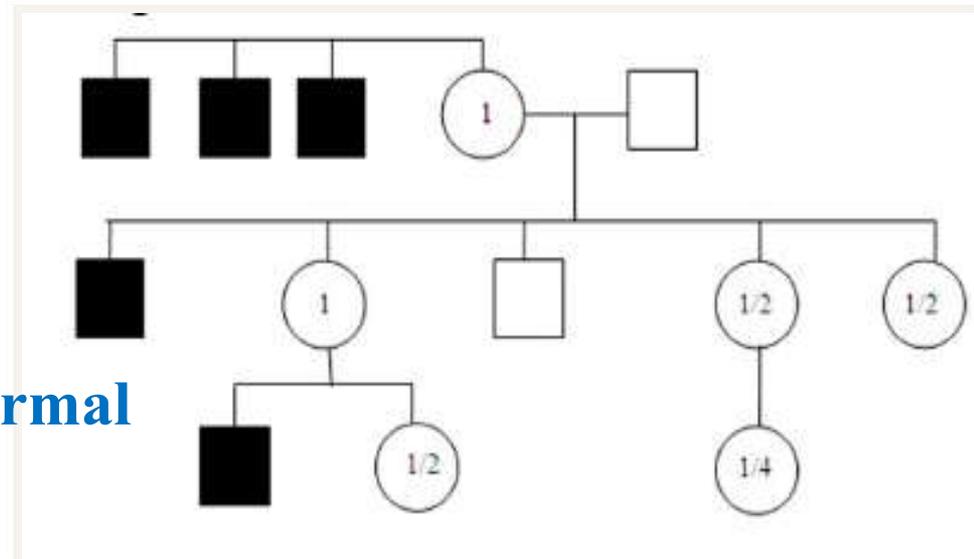
2 - Une femme qui a sur 2 générations un frère atteint et un enfant atteint.

3 - La fille d'un homme atteint.

\*- Femmes atteintes -forme complète- d'une maladie liée à X:

femmes homozygotes

- \* **Syndrome de Turner**
- \* **translocation X/Autosome**
- \* **mutation du centre de l'inactivation du X**
- \* **inactivation extrême de l'X normal**
- \* **génotype 46,XY**
- \* **disomie uniparentale**



## \*- Conductrices potentielles

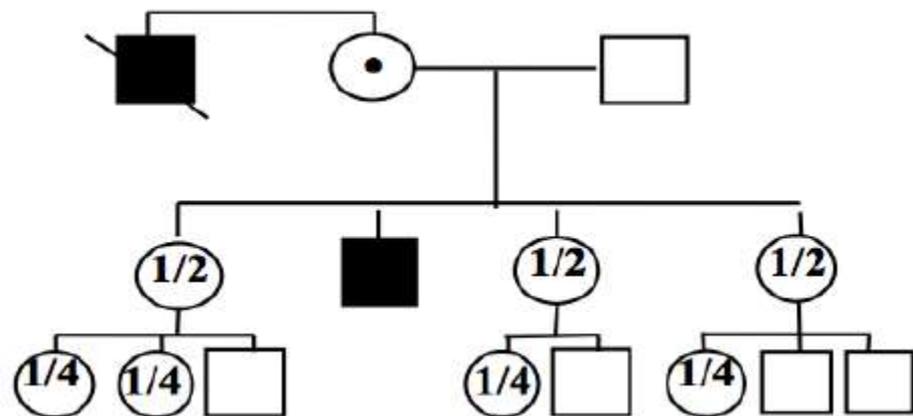
Les femmes de la lignée maternelle qui sont **peut être conductrices**,  
mais pas forcément:

- la **descendance des sœurs d'enfants atteints**
- la **descendance des filles de conductrices**

**Le risque d'être conductrice est divisé par 2 à chaque nouvelle génération.**

On parle de **risque à priori** basé sur les antécédents familiaux:  
Dans l'exemple, cette femme est une **conductrice obligatoire** car elle a un frère et un fils atteints.

Elle a hérité de la mutation par sa mère qui était elle-même conductrice de la maladie et qu'il a donc transmis à son fils.

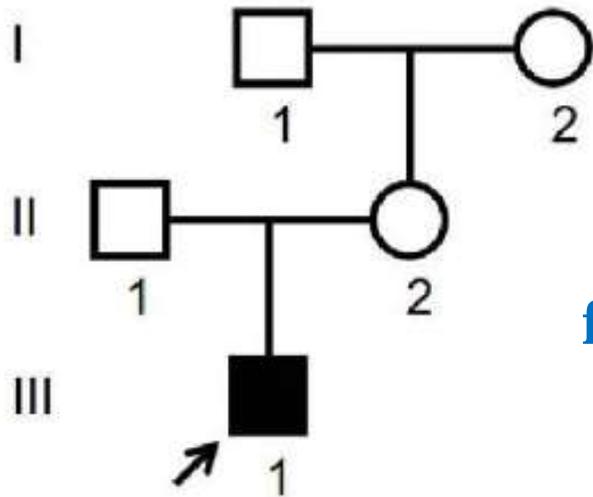


- à la **génération d'après** :  
pour les **sœurs** le risque d'être conductrice est d'**1/2**
- à la **génération suivante** :  
pour leurs filles le risque d'être conductrice est d'**1/4**

## Il y a également un Risque à priori : Cas SPORADIQUE

Dans certains cas la mutation n'est pas dans la famille et apparaît lors de différenciation.

**\*- Mutations de novo**: c comme pour les maladies dominantes, la mutation DE NOVO sur le chromosome X se passe **très tôt au niveau du développement embryonnaire**, et le plus souvent dans un **gamète parental** (maternel dans ce cas).. totalement sain et non porteur de la mutation.



**Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice;**  
**une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.**

**Le risque de récurrence dans la fratrie de ce patient est négligeable, identique à celui de la population générale.**

**\*- Mosaïques germinales** sont une **exception à la règle** de l'hérédité récessive liée à l'X.

**Une femme non conductrice peut être porteuse  
d'une mosaïque germinale**

Il peut y avoir une mutation **DE NOVO** qui soit survenu **tôt au cours de la formation des gamètes maternelles** (parents cliniquement sains). Théoriquement si la mutation est apparu au niveau d'un **gamète primordial**, il peut y avoir une **mosaïque germinale**.

**→ La mère d'un enfant atteint d'une maladie liée au chromosome X n'est pas obligatoirement hétérozygote.**

La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une néomutation.

**→ Chez la personne atteinte,**

on ne peut pas évaluer le risque réellement pour ses frères et sœurs, ce risque va donc **de 0 à 50%**.

**RESUME**: Dans les maladies récessive liée à l'X,  
le dépistage des femmes conductrices est très important pour  
le conseil génétique, on retrouve **2 situations majoritaires**:

**•1 couple ayant déjà eu un garçon atteint.**

Il faut donc déterminer si la mère est conductrice ou pas

- **soit la mère n'est pas conductrice**, il s'agit d'une **mutation de novo**,  
le risque d'avoir un second enfant malade est très faible quasiment **négligeable**.

- **soit la mère n'est pas conductrice** mais porteuse d'une **mosaïque germinale**  
on donne un risque empirique qui de quelque pour cent mais  
on ne peut pas évaluer le risque réellement, il va donc **de 0 à 50%**.

- **soit la mère est conductrice,**

son risque d'avoir un second enfant malade est donc **d'1/2**.

**•1 couple qui n'a pas eu d'enfant atteint mais où la maladie existe  
dans la famille:**

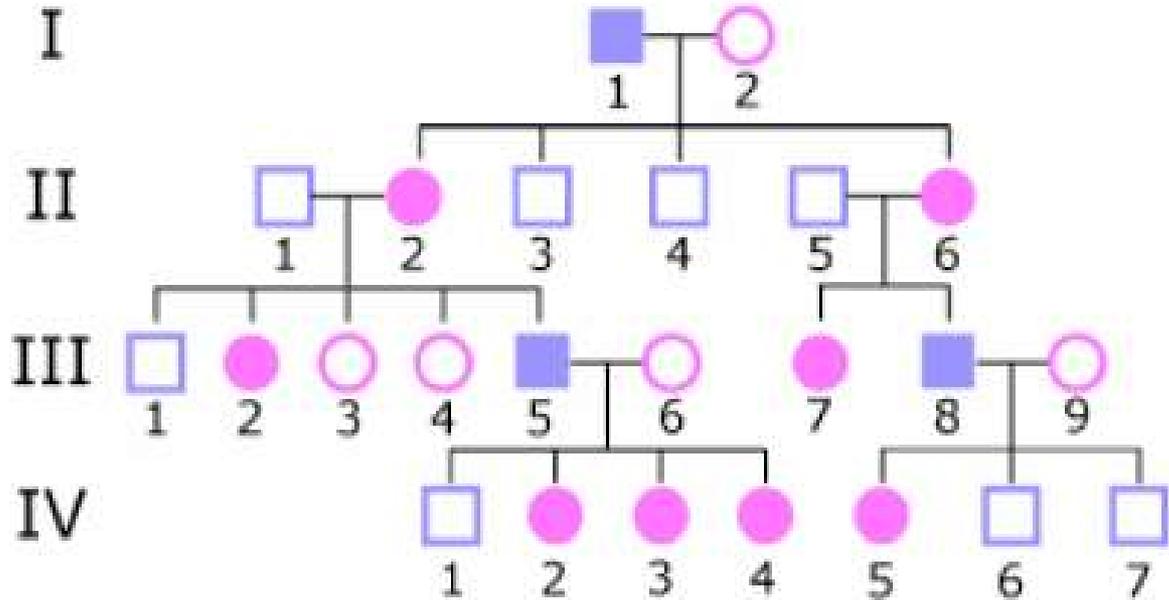
- **on dépiste par un calcul du risque à priori par rapport à l'arbre  
généalogique**

- **puis on réalise une analyse moléculaire**

## d- Caractéristiques des maladies dominantes liées à l'X (DLX) et risque de récurrence

- Femmes atteintes deux fois plus fréquentes que les hommes atteints, sévérité en fonction du biais d'inactivation.
  - Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie.
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
  - Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.
  - Dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté;  
en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils).
    - Comme pour l'hérédité AD,
- **Tenir compte là aussi pour le conseil génétique des possibilités de néomutations, de mosaïcisme gonadique, de la pénétrance incomplète et l'expressivité variable.**

**Exemple 1 : Rachitisme vitamino-dépendant** est 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.

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.

## Exemple 2 : Déficit en ornithine carbamyl transférase

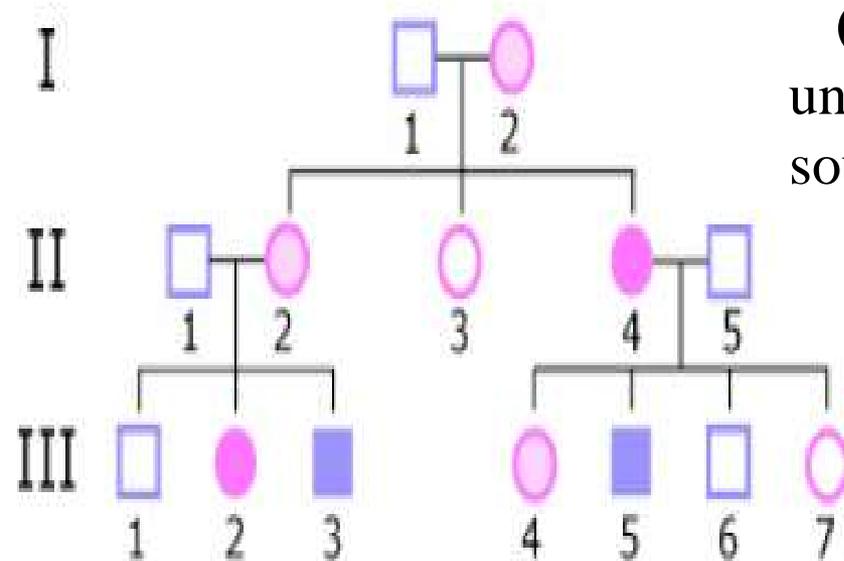
Le déficit en ornithine carbamyl transférase est un déficit enzymatique très fréquent, transmis sur le mode dominant lié à l'X.

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**.

## 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.

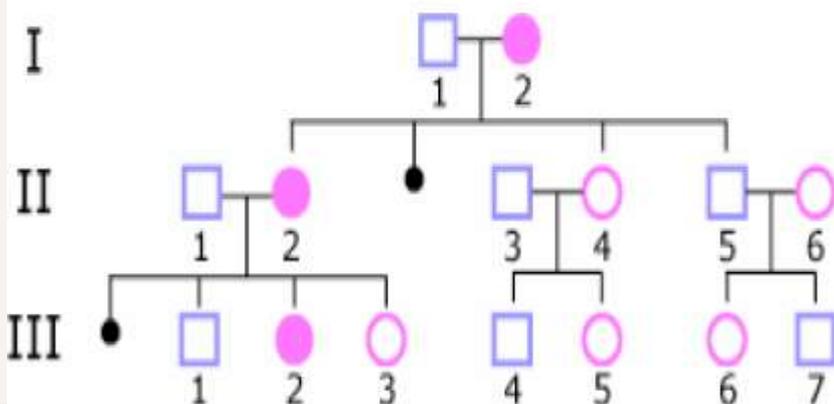
Le développement du fœtus exige la protéine fonctionnelle que le gène muté ne peut fournir.

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.

Exemple3 : **Syndrome Incontinentia Pigmenti** C'est le **gène NEMO**



qui est en cause (**Xq28**); impliqué dans le système immunitaire.

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

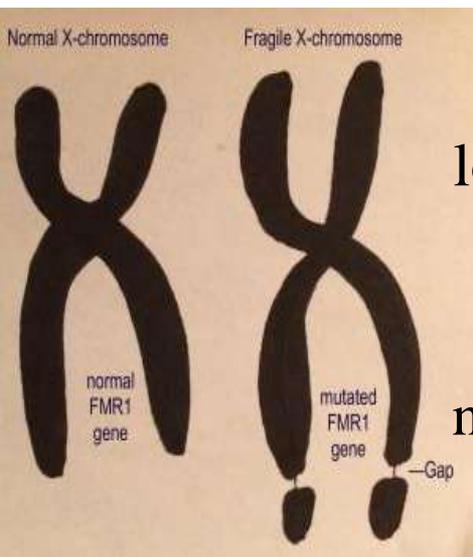
## Exemple 4: **SYNDROME DE L'X-FRAGILE**

Le syndrome de l'X-fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire.

Elle représente la deuxième cause de retard mental après la trisomie 21; son incidence est estimée à environ 1/4000 chez les hommes, mais il est également responsable d'un retard mental léger à modéré chez une femme sur 7000 environ.

Il s'agit d'une **affection dominante liée à l'X** dont les manifestations et l'hérédité sont inhabituelles:

en effet, **des hommes normaux peuvent être porteurs et transmetteurs et des femmes peuvent exprimer la maladie.**



Le gène **FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1)**, localisé au locus **FRAXA en Xq27.3** est formé de **17 exons** dont le premier contient une répétition de triplets **CGG**.

Ce gène est précédé en 5' par un « **ilôt CPG** » normalement non méthylé sur le chromosome **X** de l'homme et méthylé uniquement sur **l'X inactivé** de la femme.

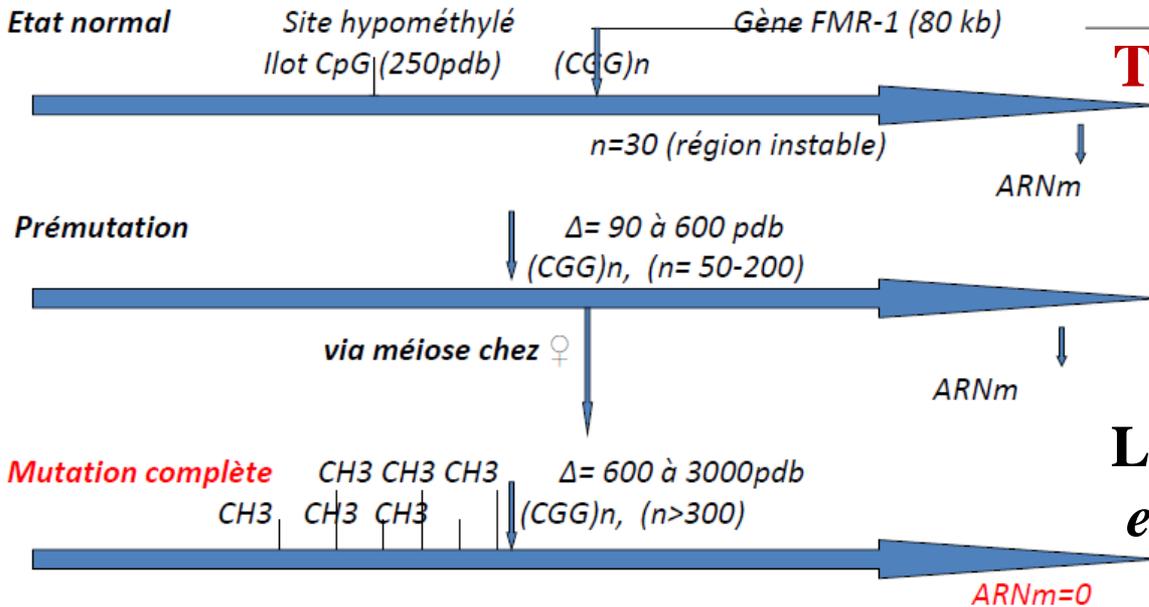
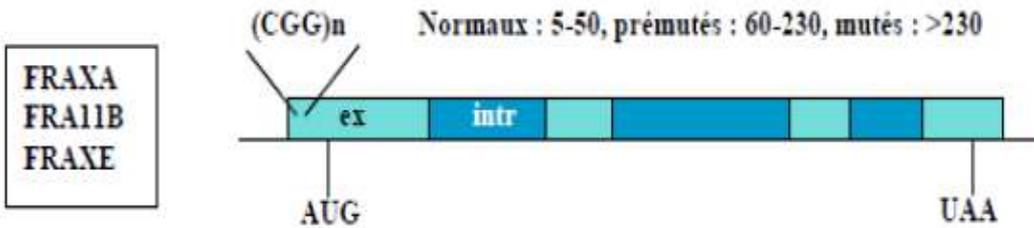
# L'anomalie moléculaire consiste en une expansion instable de la répétition de trinuécléotides (CGG) pouvant augmenter au fil des générations.

La zone des triplets CGG à amplification variable est située dans la région 5' non codante du premier exon du gène **FMR-1**.

Celui-ci se trouve immédiatement en aval du site anormalement méthylé chez les malades.

## EXPRESSION DU GENE FMR1

Le gène *FMR1* comporte 17 exons et s'étend sur 38 kb. Son transcrit complet mesure 3,9 kb.

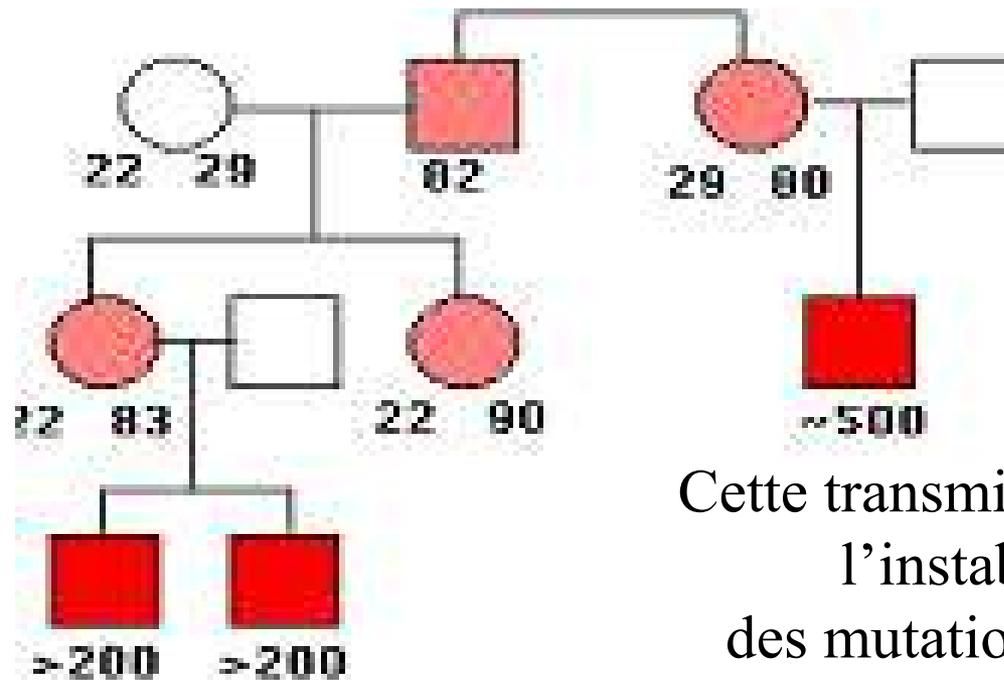


Trois types de situations selon le nombre de répétitions:

- \*- variation normale,
- \*- prémutation,
- \*- mutation complète.

Le gène *FMR1* et les îlots CpG en amont sont alors méthylés, pas de protéine FMRP

## \*- Mode de transmission de la maladie:



Les études familiales ont montré que la transmission des allèles prémutés en allèles mutés ne se fait que par transmission maternelle.

Cette transmission maternelle s'explique par l'instabilité des prémutations et des mutations au moment de l'ovogenèse

L'absence de transmission paternelle pourrait s'expliquer par l'existence d'un processus de réversion limitant la taille de l'expansion dans la lignée germinale mâle.

✓ **Tous les garçons porteurs de cette maladie ont forcément une mère porteuse de la mutation.**

✓ **Les femmes porteuses d'une prémutation et transmettant cette prémutation entraînent un risque accru de mutation chez les descendants.**

✓ **Les hommes porteurs d'une prémutation et transmettant cette prémutation n'entraînent pas de risque accru de mutation chez les descendants.**

## e- Hérité liée au chromosome Y: hérédité holandrique

Il est admis actuellement que le chromosome Y est pauvre en gènes, à l'exception de ceux intervenant dans les processus de masculinisation ou de la spermatogenèse.

Il renferme 98 gène dont 76 sont connus.

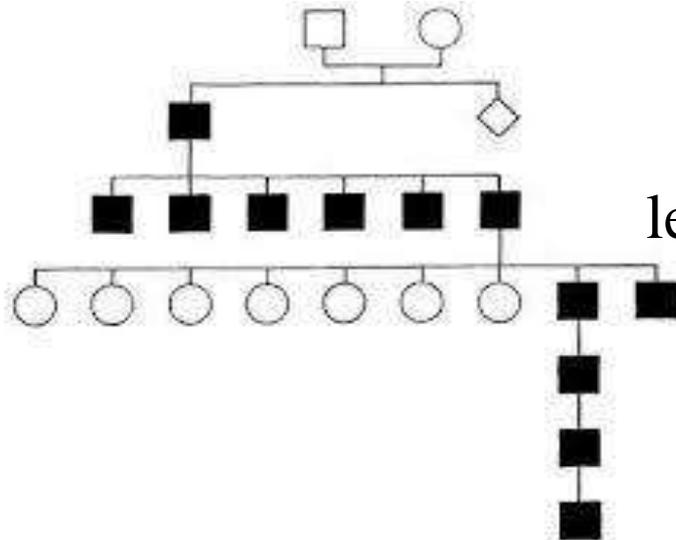
Il ne comporte pas de gènes vitaux.

Un caractère dû à un gène sur le chromosome Y ne se manifesterait que chez le garçon et répondra à une **transmission père-fils**.

Les caractères dont les gènes sont portés par le **chromosome Y** sont dits des caractères **HOLANDRIQUES**.

Pour ce type de gènes l'homme ne peut être ni homozygote ni hétérozygote, mais **HEMIZYGOTE**,

car les chromosomes X et Y n'ont pas les mêmes gènes (ils ne sont pas homologues).



**Remarque : l'homme est dit hémizygote aussi bien pour les caractères portés par X que pour ceux portés par Y.**

**f- Un phénotype influencé par le sexe** se dit d'une maladie

autosomique qui s'exprime chez les deux sexes, mais avec des fréquences inégales.

**La calvitie** par exemple est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Génotypes	Phénotypes	
	Femme	Homme
B/B	Chauve *	Chauve
B/b	Non chauve	Chauve
b/b	Non chauve	Non chauve

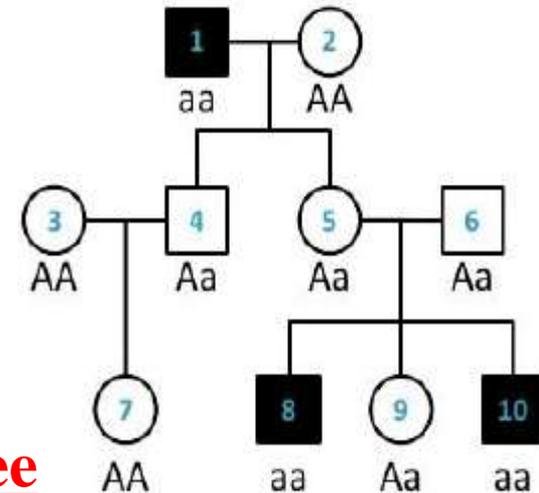
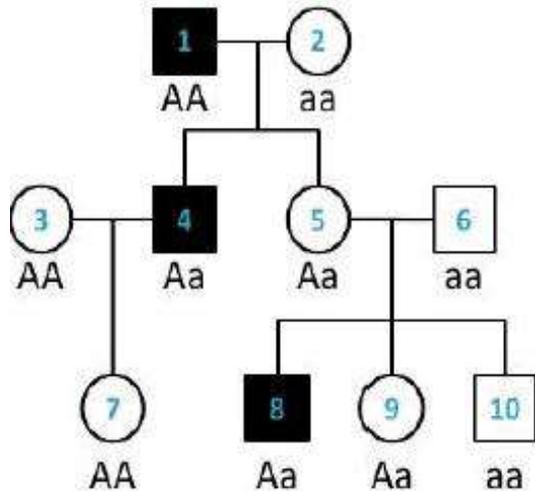
**g- Un phénotype limité au sexe** concerne des maladies autosomiques

mais qui ne se manifestent que chez un seul sexe.

**Exemple:** les **mutations du gène AURKC** entraînent chez les hommes une infertilité avec un profil particulier au spermogramme.

(spermatozoïdes macrocéphales et multiflagellés).

**Le phénotype des femmes est normal**



**Autosomique dominante**

**Autosomique récessive**

## 5- Caractéristiques des différents modes de transmission

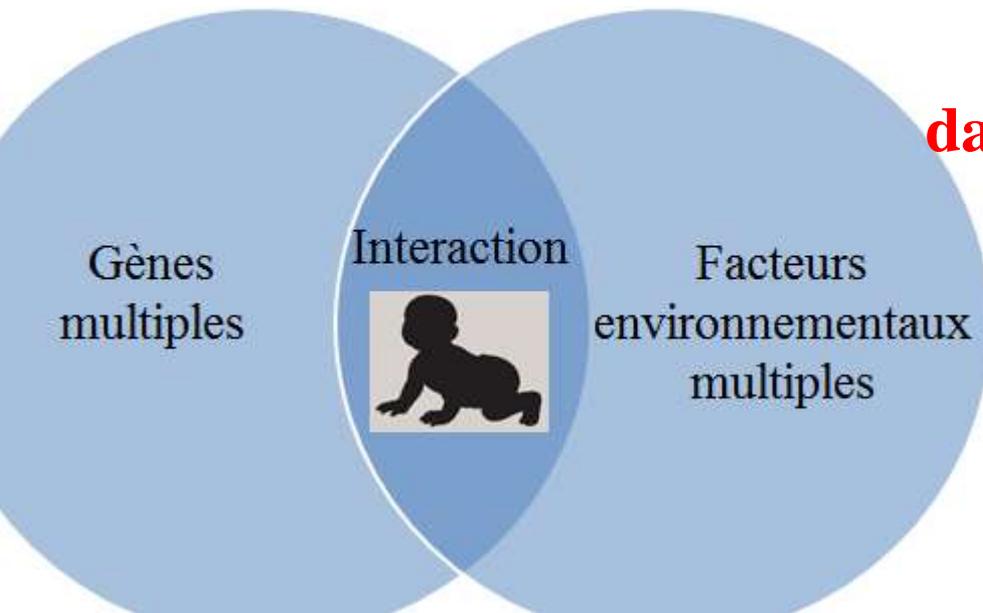
Hérédité autosomique dominante	Hérédité autosomique récessive	Hérédité gonosomique dominante	Hérédité gonosomique récessive
<ul style="list-style-type: none"><li>→ Les deux sexes sont atteints</li><li>→ Un individu atteint (hétérozygote) a 50 % de chances de transmettre la maladie</li><li>→ Un individu atteint a forcément un parent atteint</li><li>→ Un individu sain ne peut pas transmettre la maladie</li><li>→ Transmission sans saut de génération</li><li>→ Transmission indépendante du sexe</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ La maladie peut sauter plusieurs générations</li><li>→ Souvent un individu malade naît de deux parents sains (hétérozygotes)</li><li>→ Pour des maladies rares, la maladie survient très souvent suite à des unions consanguines</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Les individus mâles sont plus touchés que les individus femelles</li><li>→ Une femme malade transmet sa maladie à 50% de ses enfants</li><li>→ Un homme malade transmet sa maladie à toutes ses filles et aucun de ses fils</li><li>→ Le fils ne reçoit jamais la maladie de son père</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Seuls les mâles sont atteints (si parents sains)</li><li>→ L'allèle malade est transmis par la mère</li><li>→ 50 % des fils seront malades et 50 % des filles seront porteuses</li></ul>

### III-Hérédité multifactorielle: Combinaison de multiples facteurs génétiques (polygéniques) et environnementaux

Une maladie multifactorielle (ou **trait complexe**) n'est pas mendélienne parce qu'elle dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et d'autres facteurs, comme des habitudes de vie ou des éléments environnementaux.

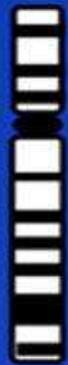
**Phénotype= Gènes + effets de l'environnement** donc pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes.

Parmi ces maladies figurent notamment le diabète, de nombreux cancers, des maladies du cœur et l'asthme.



**les allèles impliqués ne sont, dans la très grande majorité des cas, pas délétères, mais confèrent seulement une susceptibilité accrue à la maladie.**

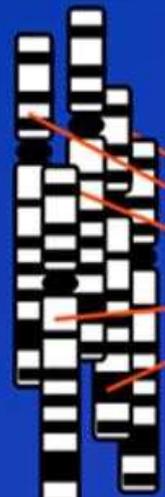
## Monogénique



• 1 gène 1 maladie

EFFET MAJEUR

## Maladie Génétique « Complexe » (Multifactorielle)



Nombreux gènes

PETITS EFFETS ADDITIFS



maladie

Nous constatons maintenant que bons nombres de maladies humaines proviennent d'une interaction complexe entre notre biologie et notre environnement, ainsi que de bien d'autres facteurs ➡ **les maladies multifactorielles.**

**Les allèles impliqués étant des gènes de susceptibilité appartenant à des polymorphismes + l'influence de facteurs environnementaux:**

(**G1** et **G2** et **G3** ET **E1**) ou

(**G4** et **G5** et **G6** et **G7** et **G8** ET **E2** et **E3**) ou

( **G9** et **G10** ET **E4**).

Les gènes impliqués dans les maladies complexes sont appelés

***gènes de prédisposition.***

car chacun des variants de ces gènes, considérés isolément, n'est ni indispensable ni suffisant pour entraîner la maladie, **on admet par simplification que les effets des différents loci sont additifs ce qui conduit à parler *d'hérédité quantitative***.  
Il en résulte un phénotype très variable d'un individu à l'autre.

**Les arbres généalogiques sont donc inutiles mais on peut mesurer la contribution génétique en calculant:**

**Le risque de récurrence**: proportion de personnes malades apparentées. Pour calculer ce risque on se base sur les données épidémiologiques obtenues à partir des populations concernées et également une enquête familiale poussée.

**L'héritabilité** : est une mesure statistique qui détermine le rôle des gènes d'un phénotype donné: désigne la part des gènes par rapport à l'effet de l'environnement dans l'expression d'un caractère donné, dans une population donnée.

L'étude génétique **des maladies multifactorielles** est complexe et mathématique.

# Risque de récurrence et schéma de transmission

Rappel:

## - Maladies mendéliennes

AD : risque de récurrence 50%

AR : 25%

## - Maladies multifactorielles, calcul du risque empirique

Critères de définition d'une hérédité multifactorielle:

- 1 - Le risque de récurrence est supérieur si plusieurs membres de la famille sont affectés.**
- 2 – Si l'expression de la maladie chez le proposant est plus sévère, le risque de récurrence est plus élevé.**
- 3 – Le risque de récurrence est plus élevé si le proposant est du sexe le moins souvent affecté.**
- 4 - Le risque de récurrence pour la maladie diminue souvent rapidement chez les personnes présentant des liens de parenté éloignés**

**maladie  
monogénique**

**comparaison  
entre**

**multifactorielle**

Un seul gène impliqué

Plusieurs gènes impliqués

Allèle pathologique ( effet pathologique  
intrinsèque)

Allèle de susceptibilité (effet pathologique  
dans un contexte)

Effet majeur ( isolé ou rupture d'une chaîne de  
causalité)

Effet mineur (rupture locale ou modification  
d'un réseau de causalité)

Nécessaire et suffisant

Ni nécessaire ni suffisant

Maladie rare parce que allèle pathologique rare

Maladies rares même si allèle de susceptibilité  
fréquent

Effet modéré de l'environnement dans la  
pénétrance souvent forte ou l'expressivité

Effet important de l'environnement dans la  
pénétrance, parfois faible et l'expressivité  
souvent variable

# Maladies multifactorielles de l'adulte

## *Exemple 1: Cancer du sein*

### **Facteurs génétiques :**

- le risque est augmenté par 2 si la femme présente un parent du 1er degré affecté
- Le risque augmente encore si plusieurs parents sont affectés ou si les parents ont développé un cancer avant 45 ans.
- Gènes majeurs de prédisposition : BRCA1 et BRCA2
- Facteurs environnementaux** aggravant le risque:
  - Nulliparité, 1ère grossesse après 30 ans, alcool et oestrogénothérapie substitutive.

## *-Exemple 2: Cancer colorectal*

1 américain sur 20 développera un cancer colorectal avec décès dans 1/3 des cas. Tendance à l'agrégation familiale

### **Polypose colique** : gène APC

HNPC : gènes de la réparation hMLH1, hMSH2, hMSH6

Interaction complexe d'altérations géniques somatiques et de facteurs environnementaux :- absence d'activité physique

- régime alimentaire riche en graisses et pauvre en fibres

## IV-Hérédité mitochondriale

A côté de l'hérédité chromosomique de l'ADN nucléaire, il existe aussi une **hérédité mitochondriale (génom mitochondrial)**, où certaines caractéristiques sont héritées uniquement de la mère (= **transmission maternelle**)

Chaque cellule contient en effet de **100 à 1.000 mitochondries**, qui contiennent chacune de **nombreuses molécules d'ADN mitochondrial**.

Chaque **anneau** d'ADN mitochondrial comporte **37 gènes**, dont certaines **mutations** sont connues pour être à l'origine de **troubles musculaires et neurologiques**.

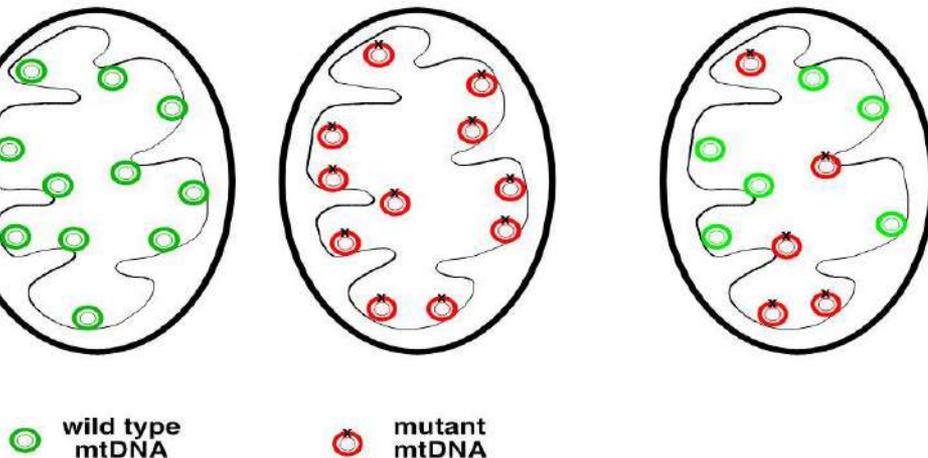
### Homoplasmie

wild type

mutant

### Hétéroplasmie

Donc, si toutes les mitochondries au sein d'une même cellule contiennent le même ADN (**normal ou muté**), ce n'est pas la même chose que lorsque l'on a **un mélange d'ADNmt normal et muté**.



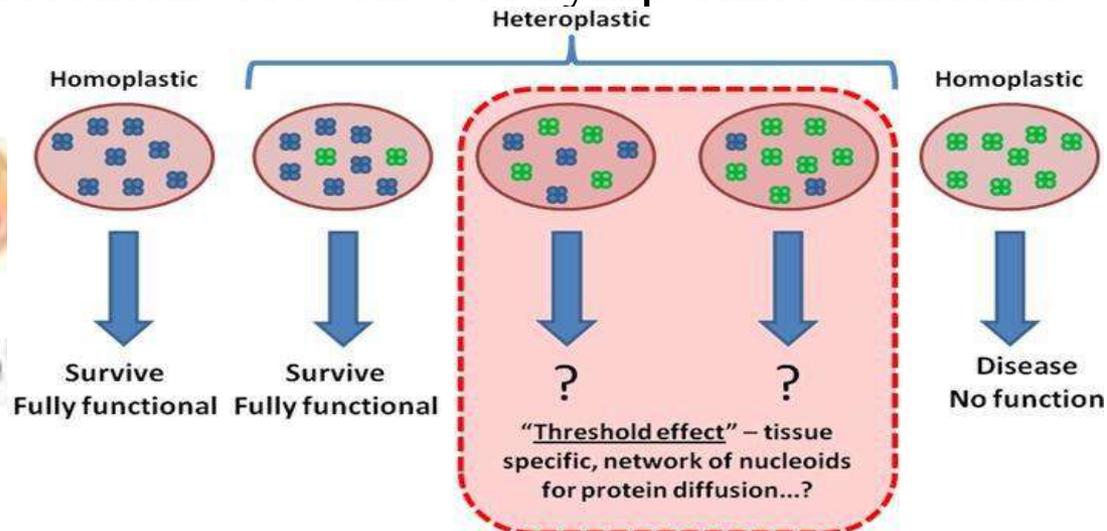
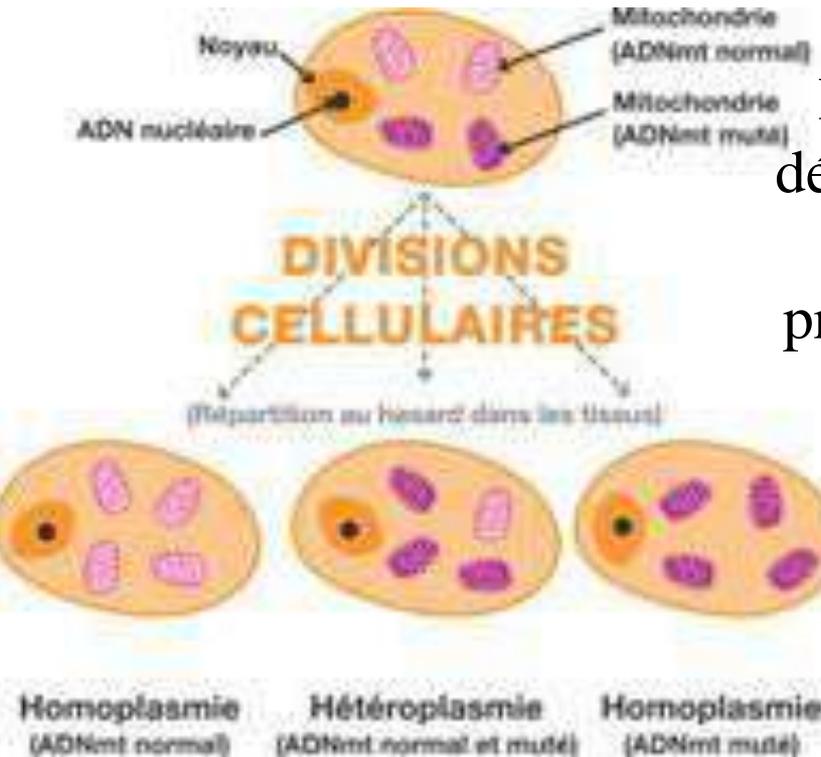
Le terme d'**homoplasmie** désigne la présence de molécules d'ADNmt **identiques** chez un individu ou dans un tissu.

Lorsqu'une altération génomique survient, la cellule contient un mélange d'ADNmt **sauvage** et **muté** : on parle d'**hétéroplasmie**

**\*- Particularité : Hétérogénéité génétique des mitochondries chez un individu.**

Le pourcentage d'ADNmt **mutant** présent détermine le degré d'expression de la maladie.

Des patients avec une même maladie présentent souvent des symptômes différents.



## Exemple 1 : Atrophie optique de Leber

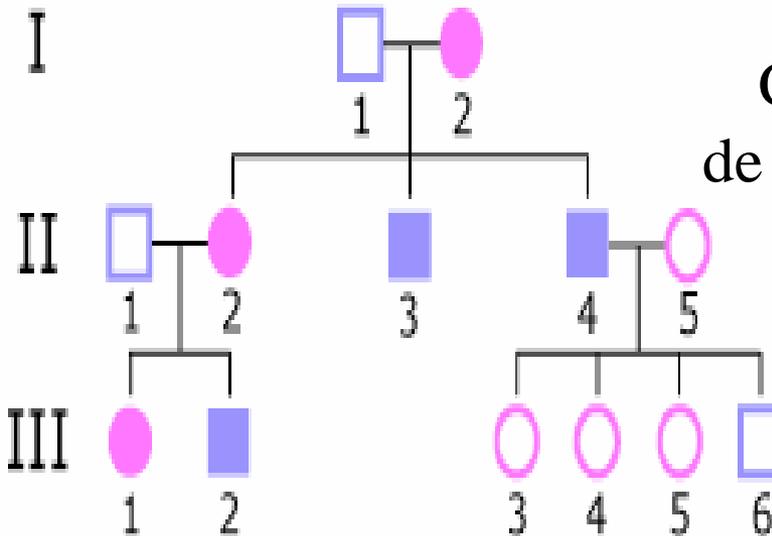
Dans la famille suivante,  
plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber,  
une maladie qui touche le nerf optique.

### 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.**

➡ **La transmission des mutations mitochondriales est maternelle.**

## Exemple2 : syndrome MELAS

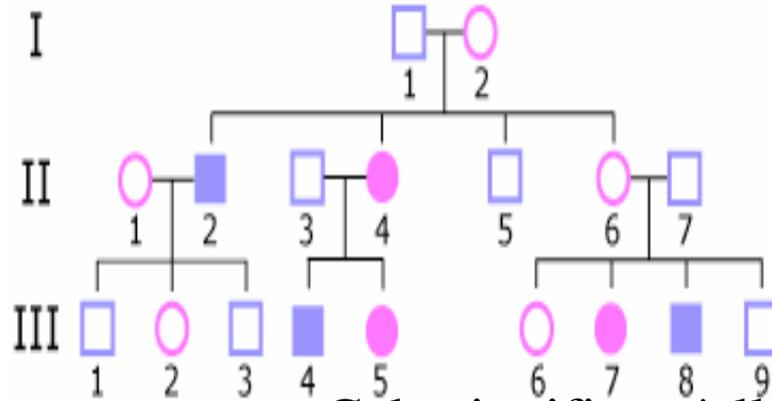
Une maladie qui associe une atteinte musculaire, cérébrale et une acidose lactique.

### 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.

Ces observations sont conformes au mode mitochondrial avec **hétéroplasmie variable**.

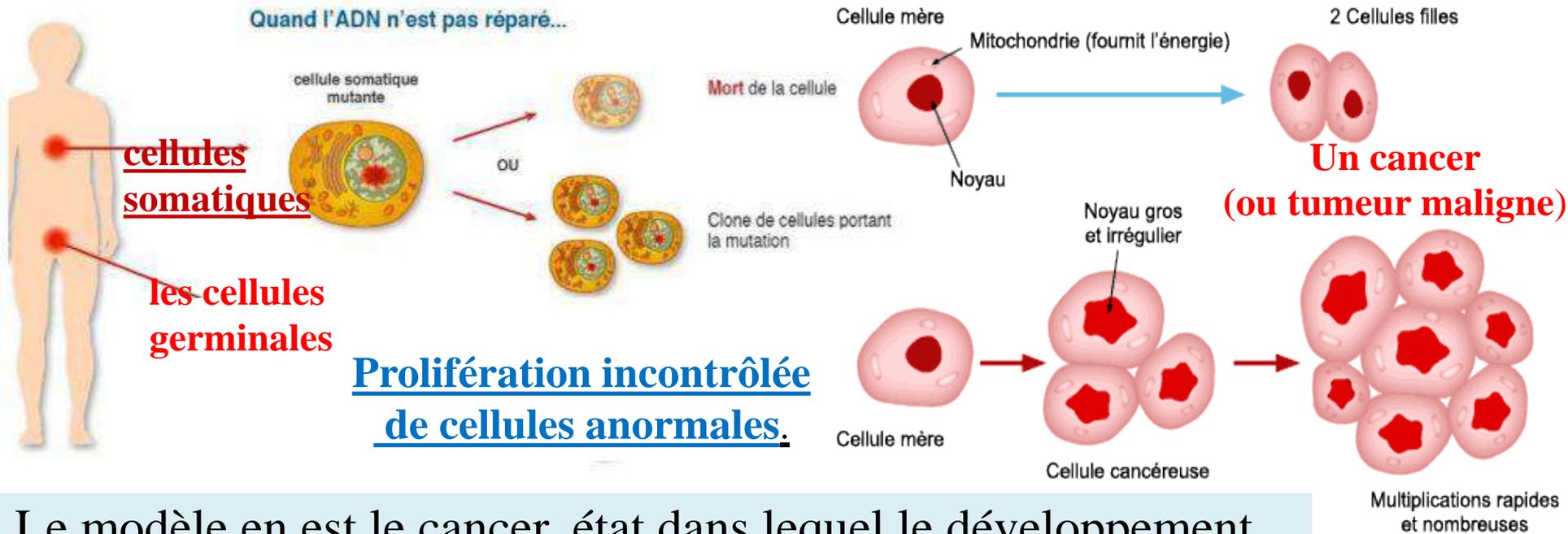
### **Risques pour la descendance**

**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 à des degrés variables, selon le taux de mutations porté par les cellules germinales.**

# V MALADIES GENETIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

Contrairement aux trois catégories de maladies génétiques exposées, où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules germinales, et peut être transmise aux générations suivantes, ces maladies génétiques ne surviennent que dans les cellules somatiques spécifiques.

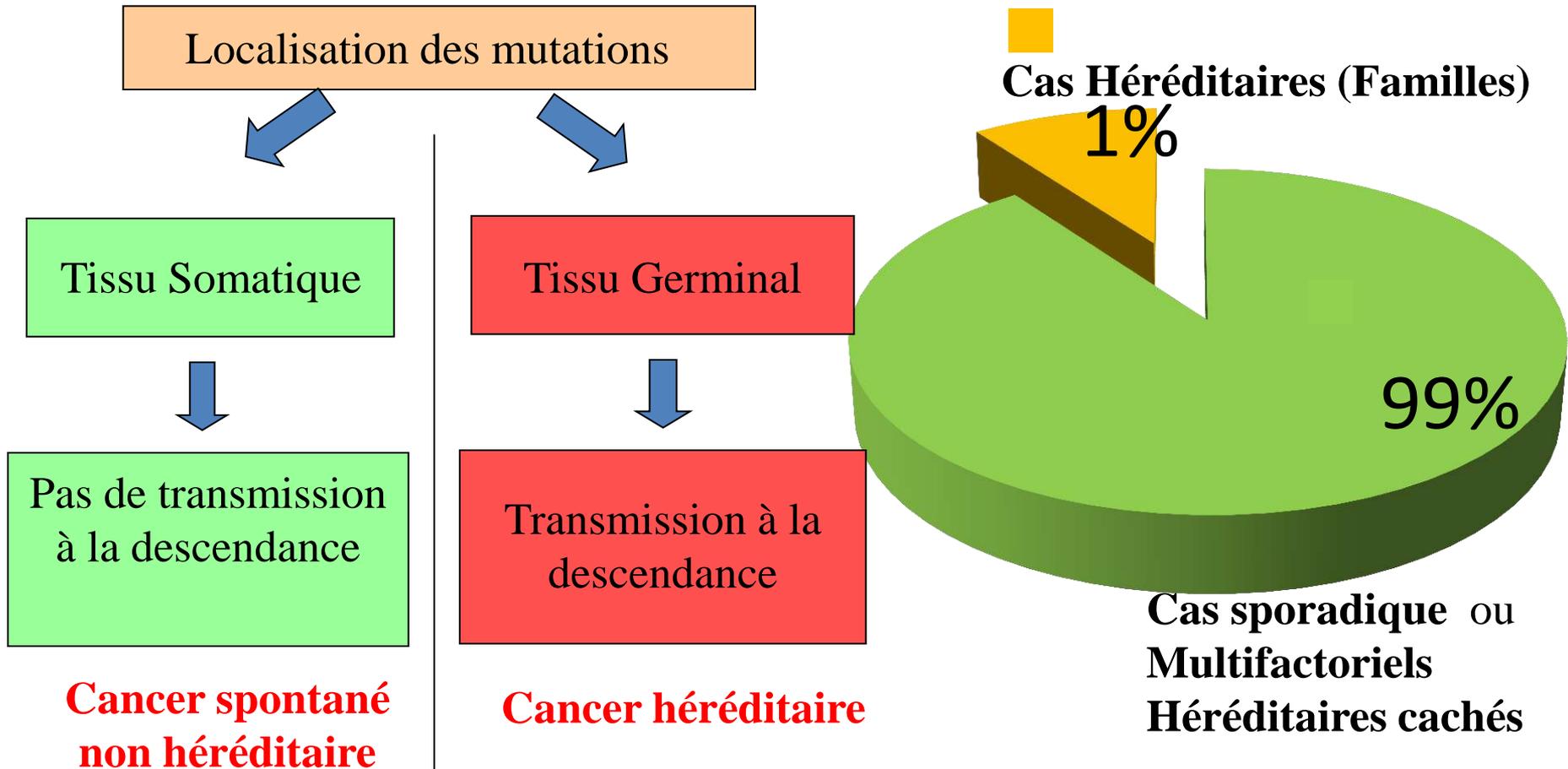


Le modèle en est le cancer, état dans lequel le développement de la malignité est la conséquence de mutations dans les gènes contrôlant la croissance cellulaire.

# La cause principale du cancer est l'altération de gènes

L'équilibre normal est maintenu par différents signaux (facteurs de croissance, hormones, cellules voisines, matrice extracellulaire...) sous la responsabilité de gènes.

Les causes de la rupture de l'équilibre sont les anomalies des gènes contrôlant la vie et la prolifération des cellules.



## Maladies génétiques

Monogéniques	À hérédité multifactorielle	À hérédité mitochondriale	Chromosomiques
<p>Une seule altération génique/mutation est en cause, elle peut être présentée sur l'un ou sur les deux chromosomes d'une même paire.</p>	<p>Elle résulte de la combinaison de petites variations qui par synergie et par l'action de facteurs environnementaux peuvent causer certaines maladies ou y prédisposer.</p>	<p>1) C'est une <b>hérédité maternelle</b> car l'ovule est mieux fourni en mitochondries que le spermatozoïde.</p>	<p>Excès ou perte d'un chromosome entier ou d'un segment de chromosome (→ excès ou perte de plusieurs gènes).</p>
<p><b>Transmissions autosomiques:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dominante</li> <li>- Récessive</li> </ul>	<p><b>Traits normaux à variation continue:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids</li> <li>- Taille</li> <li>- ...</li> </ul>	<p>2) Son expression est variable.</p>	<p><b>Anomalies de nombre:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyploidies (tri- et tétraploidies)</li> <li>- Aneuploïdies (mono- et trisomies)</li> </ul>
<p><b>Transmission au niveau des chromosomes sexuels:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dominante liée à X</li> <li>- (Dominante) liée à Y</li> <li>- Récessive liée à X</li> </ul>	<p><b>Traits multifactoriels avec seuil:</b> Le phénotype n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil de susceptibilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmission de la majorité des malformations congénitales isolées</li> <li>- Maladies complexes de la vie adulte</li> </ul>	<p>3) Sa caractéristique principale est l'atteinte progressive de plusieurs systèmes car toutes les cellules, et donc tous les tissus, contiennent des mitochondries.</p>	<p><b>Anomalies de structure:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Équilibrées (inversions péri- et paracentriques, translocations)</li> <li>- Non équilibrées (intra- et interchromosomiques, microdélétions, délétions et syndromes contigus)</li> </ul>
<p><b>Autre classification possible:</b> Maladie par expansion de triplets</p>	<p>Études sur les jumeaux aident à sa compréhension.</p>		

# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

