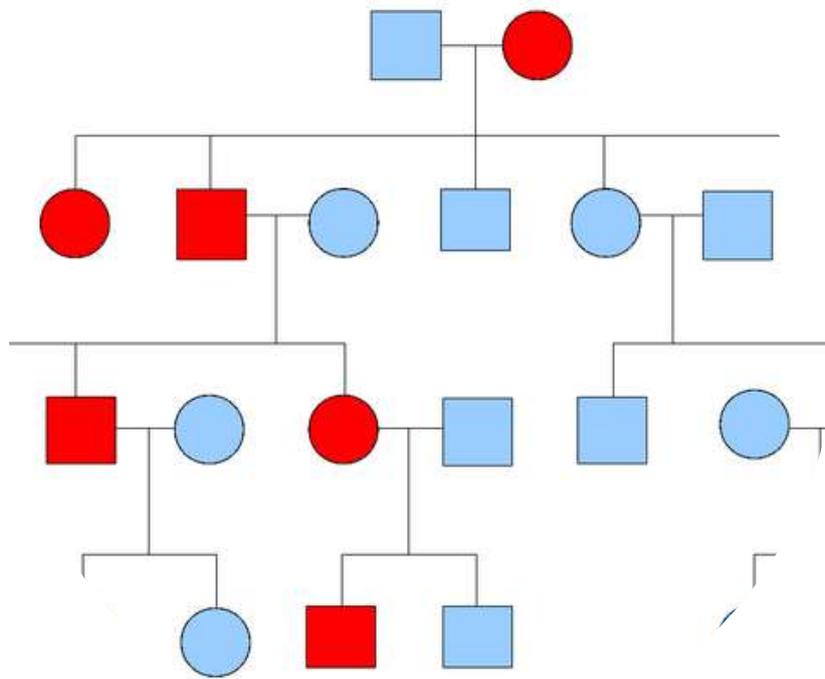


# Génétique



## 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**

## **TD1**

S5

2016-2017

Pr: Mme BENIOURI R.

# Les principaux modes de transmission des maladies génétiques et comment les identifier.

Une maladie est-elle **d'origine génétique** ?  
**Quel(s) gène(s) en est responsable** ?

Pour le savoir, il faut étudier la façon dont se transmet la maladie.  
Cette recherche s'apparente à un véritable travail d'enquête !

Les premières questions à se poser sont :  
les familles d'un individu atteint comptent-elles toujours  
d'autres membres atteints ?

Les symptômes et leur âge d'apparition sont-ils variables au sein  
d'une même famille ?

Hommes et femmes sont-ils également atteints ?

La maladie saute-t-elle une génération ?

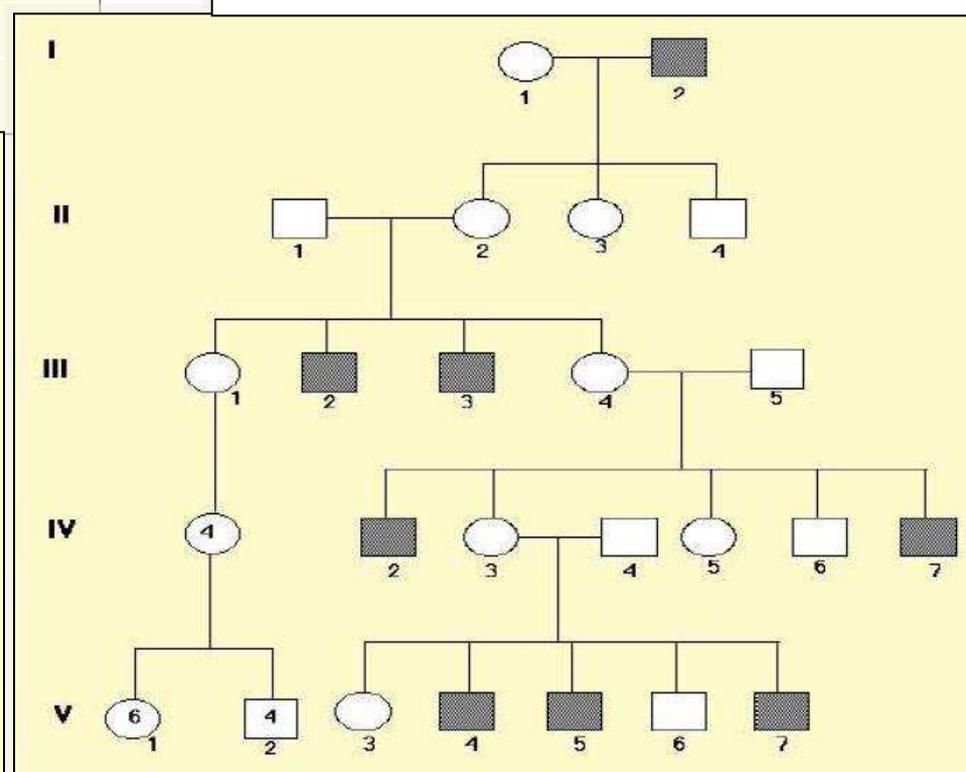
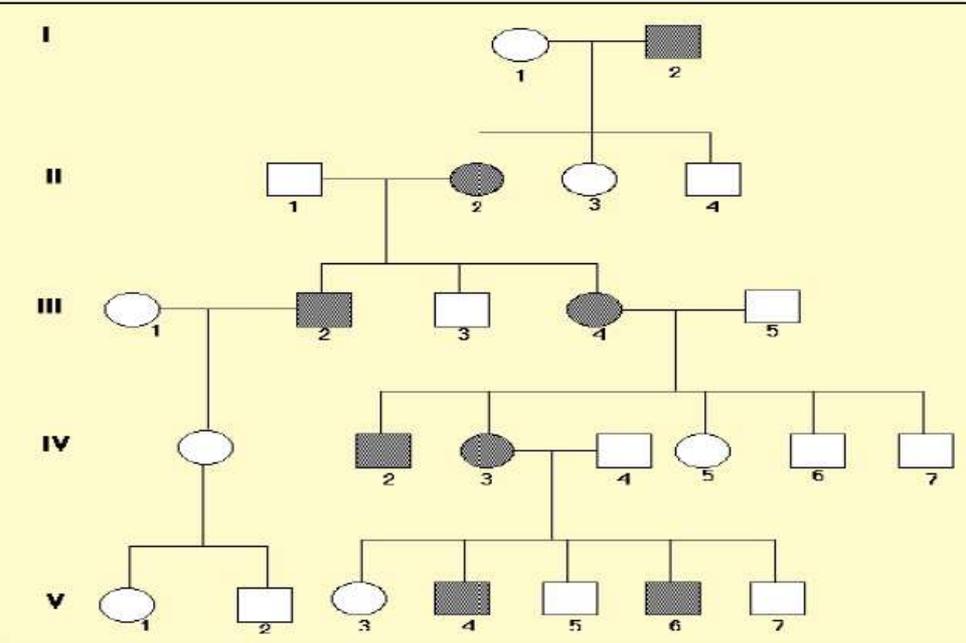
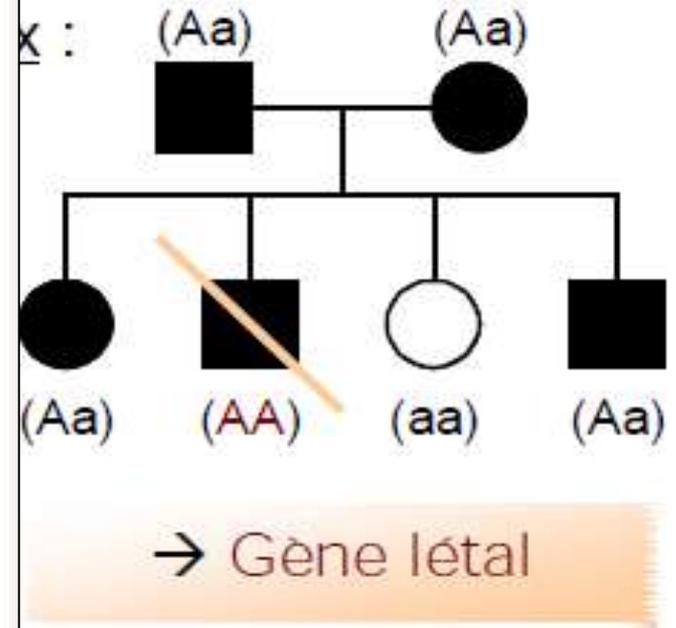
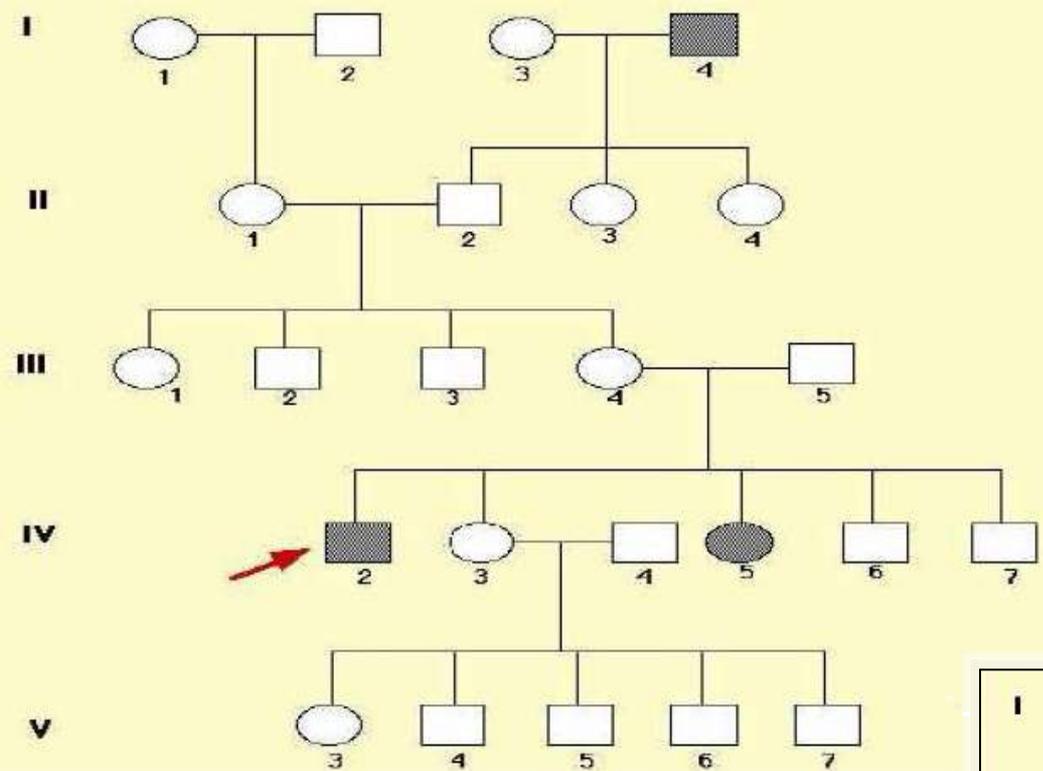
Nous allons décrire la plupart des types de transmission possibles et  
étudier quelques exemples.

# **Avant chaque enquête : établir l'arbre généalogique**

Afin d'étudier la transmission d'une maladie  
au sein d'une famille,  
on construit un arbre généalogique.

Pour chacun des différents membres de la famille,  
on représente ses liens de parenté avec les autres,  
et on précise leur sexe,  
leur statut vis-à-vis de la maladie (sain ou atteint) et  
d'autres détails si nécessaire.

Ainsi on pourra préciser s'il est décédé  
(on ne peut donc plus lui faire de prélèvement biologique),  
si une union est consanguine, etc.



Les allèles diffèrent entre eux par variation de séquence.  
Certaines de ces variations entraînent un dysfonctionnement du gène :  
ce sont **des mutations**.

D'autres variations n'ont pas de conséquence sur le fonctionnement  
du gène : ce sont **des polymorphismes**.

Un allèle porteur d'une mutation est appelé **allèle morbide** quand  
la mutation du gène entraîne une maladie.

## **HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE**

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode  
**autosomique récessif (AR)** sont localisés sur les autosomes.

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

allèle n°1

5'  
CG  
AT  
TA  
GC  
AT  
GC  
CG  
AT  
5'

allèle n°2

5'  
CG  
AT  
TA  
TA  
AT  
GC  
CG  
AT  
5'

présence possible de 2 allèles dans la population



variations bialléliques

présence possible de n allèles dans une population

mais avec seulement 2 allèles au plus par individu...

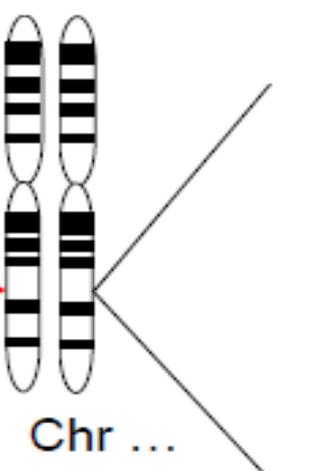
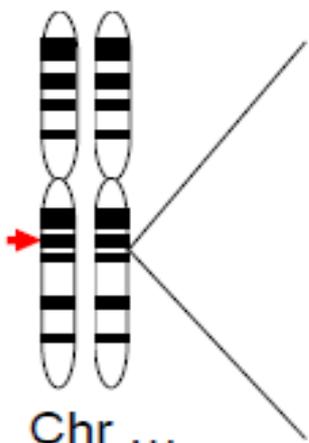


variations polyalléliques

Normalement, chez l'homme l'expression est biallélique.

Les 2 allèles paternel (pat) et maternel (mat)

s'expriment dans la cellule



5  
A T  
A T  
CG  
AT  
GC  
CG  
AT  
GC  
AT  
GC  
CG  
AT  
GC  
T A  
T A

5'  
A T  
A T  
CG  
AT  
GC  
CG  
AT  
GC  
CG  
AT  
GC  
T A  
T A

5'  
A T  
A T  
CG  
AT  
GC  
CG  
AT  
GC  
T A  
T A

allèle n°1

allèle n°2

allèle n° 3 ...

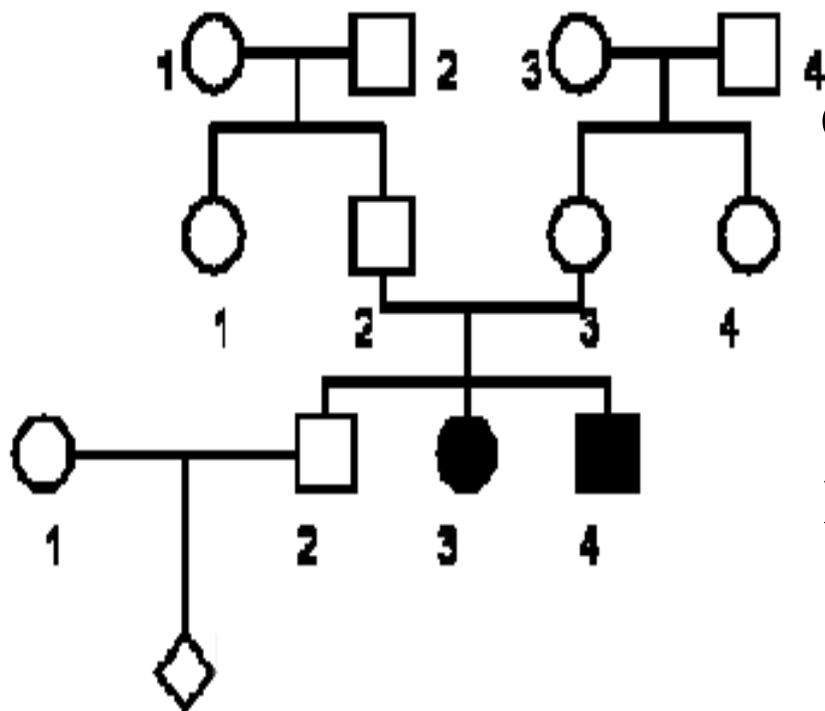
4 motifs CAG

3 motifs CAG

2 motifs CAG

# 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.



**III4** est malade.

Or aucun de ses parents n'est malade.

L'allèle muté est donc **récessif**.

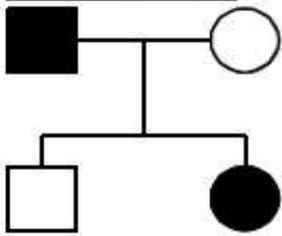
Chacun de ses parents (**II.2 et II.3**) est hétérozygote pour le gène muté.

EXEMPLE: **la mucoviscidose**

L'origine génétique de la maladie est connue (mutation sur un gène codant une protéine de transport du chlore, appelée CFTR :

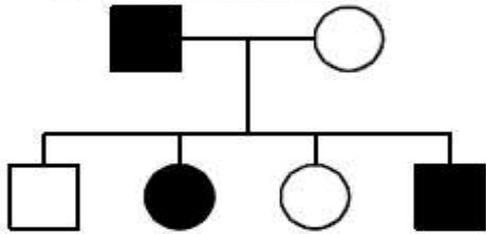
à l'état hétérozygote,  
la production par le gène sain est suffisante)

→ 1° famille :



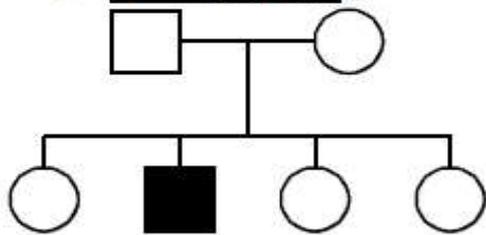
Impossible de déterminer la dominance / récessivité  
ni quel type de chromosome porte ce gène

→ 2° famille :



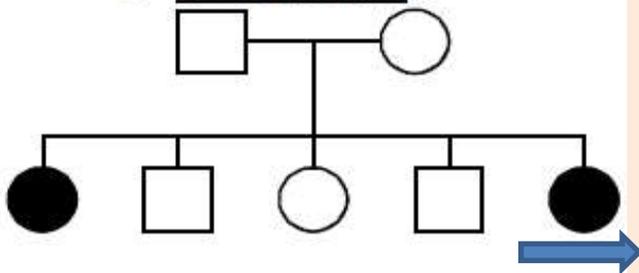
On peut éliminer comme hypothèses :  
\_ gène dominant porté par un gonosome

→ 3° famille :



On peut éliminer comme hypothèses :  
\_ gène dominant porté par un gonosome  
\_ gène dominant porté par un autosome

→ 4° famille :



On peut éliminer comme hypothèses :  
\_ gène dominant porté par un gonosome  
\_ gène dominant porté par un autosome  
\_ gène récessif porté par un gonosome  
Le gène est récessif et porté par un autosome

# HEREDITE MONOGENIQUE: HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

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 QUE UN INDIVIDU SOIT  
HETEROZYGOTE**

**X**

**PROBABILITE QUE SON CONJOINT SOIT HETEROZYGOTE**

(Loi de HARDY WEINBERG)

**X**

**1 / 4**

# Variations de l'expression des gènes

1. Pénétrance et expressivité
2. Pléiotropie
3. Age d'apparition
4. Influence et limitation du sexe dans les maladies autosomiques
5. Conséquences génétiques de l'X-inactivation
6. Empreinte parentale
7. Anticipation génétique
8. Interaction factorielle
9. Hétérogénéité génétique
10. Phénocopie
- 11. La consanguinité.**

**Probabilité d'être hétérozygote pour un individu pris au hasard dans la population générale.**

# I- RAPPELS DE GENETIQUE DE POPULATION

## 1- 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**  $\longrightarrow$  **p + q = 1**

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

Les fréquences géniques

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.

$$p(\mathbf{A}) = \mathbf{P} + \frac{1}{2} \mathbf{H}$$

$$q(\mathbf{a}) = \mathbf{Q} + \frac{1}{2} \mathbf{H}$$

**P** est la fréquence des Homozygotes **AA**

**Q** est la fréquence des Homozygotes **aa**

**H** est la fréquence des hétérozygotes **Aa**

$$\mathbf{P} + \mathbf{Q} + \mathbf{H} = \mathbf{1} \longrightarrow \mathbf{p}^2 + 2\mathbf{pq} + \mathbf{q}^2 = \mathbf{1}$$

## Exemple:

Soit une population de 100 individus avec

30 AA soit 0.3 (30%)

60 Aa soit 0.6 (60%)

10 aa soit 0.1 (10%)

Le nombre total d'allèles (A et a) dans cette population est  
 $(2 \times 100) = 200$ .

Le nombre d'allèles A est  $= 2 \times 30 + 1 \times 60 = 120$

**La fréquence  $p(A) = 120/200 = 0.6$  (60%)**

Le nombre d'allèles a est  $= 1 \times 60 + 2 \times 10 = 80$

**La fréquence  $q(a) = 80/200 = 0.4$  (40%)**

$$P = 0.3$$

$$Q = 0.1$$

$$H = 0.6$$

$$p = 0.3 + (1/2 \times 0.6) = 0.6$$

$$q = 0.1 + (1/2 \times 0.6) = 0.4$$

## 2- Fréquence d'un gène dans la population

Dans les cas simples, un gène peut prendre deux formes (ou allèles) A et a et un individu peut avoir

l'un des trois génotypes suivants : **A//A, A//a, a//a.**

- Fréquence d'un allèle
- 2 allèles par personne (= génotype)
- Somme ( $\Sigma$ ) des fréquences des différents allèles = 1

## 3- Loi de Hardy-Weinberg

- Soit 2 allèles A et a dans une population
  - allèle A de fréquence p
  - Allèle a de fréquence q
    - **$p + q = 1$**
    - Distribution

$$AA = p^2 \quad Aa = 2pq \quad aa = q^2$$

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

$$\text{Si } (q \lll p) \quad 2pq \approx 2q$$

**EXEMPLE 1** : La mucoviscidose est une maladie qui frappe un enfant sur 2000.

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.

A désigne l'allèle normal sont sains.

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**

- 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 est :**

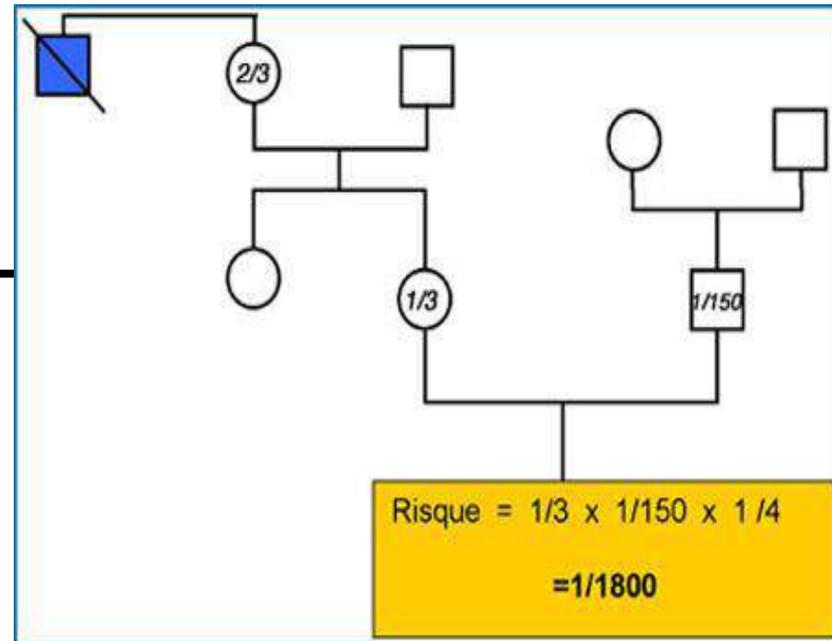
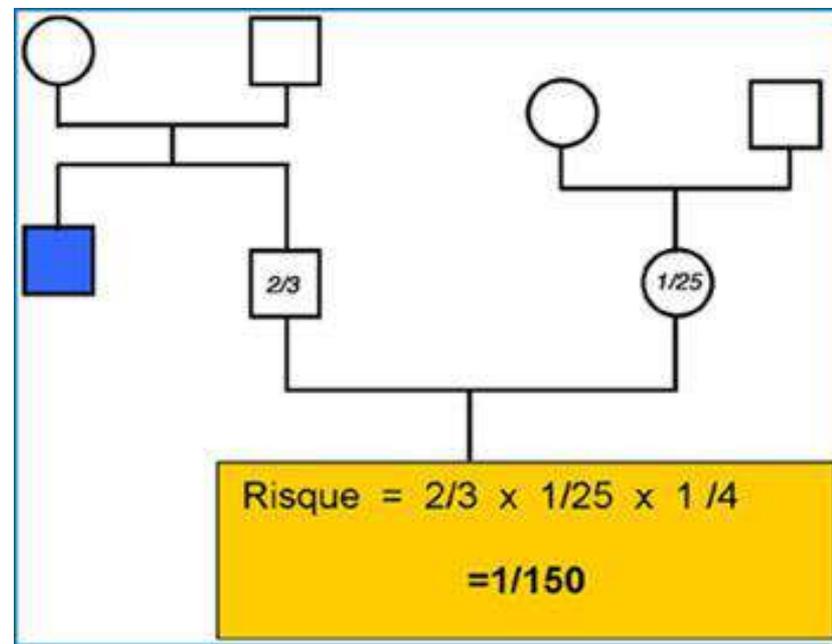
$$1/23 \times 1/23 \times 1/4 = 1/2116$$

**EXEMPLE 2:** Risque pour le frère d'un enfant atteint de mucoviscidose (fréquence de la maladie = 1/2500)

d'avoir un enfant atteint

de la maladie si son conjoint est pris au hasard dans la population générale.

**EXEMPLE 3:** Risque pour la nièce d'un individu décédé de maladie de Hurler (fréquence de la maladie = 1/90.000) d'avoir un enfant atteint de la maladie si son conjoint est pris au hasard dans la population générale.



**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

# II- LA CONSANGUINITE

## Quelles proportion de gènes partagent ?

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

## Coefficient de relation et degré de parenté

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

**Coefficient de parenté**  
(coefficient de relation):

La probabilité d'un gène obtenu par hasard de l'individu I qui est identique avec un gène dans le même locus obtenu par hasard de l'autre individu J

**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.

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.

**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.**

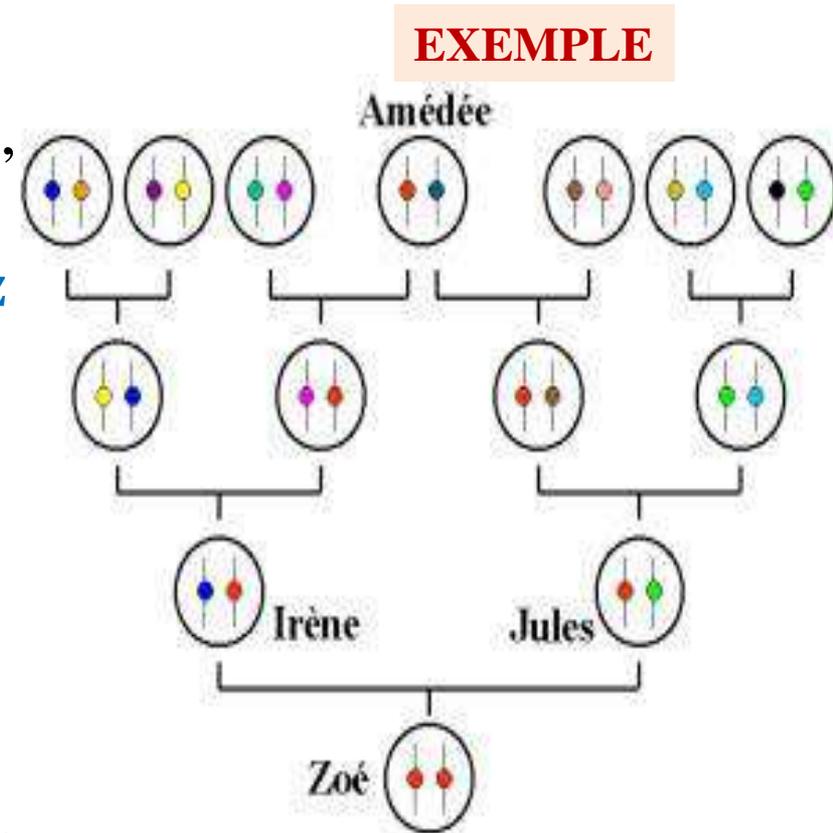
Dans le schéma ci-dessous,  
Irène et Jules ont reçu chacun une copie du gène "rouge"  
que possédait Amédée.

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

*NB.* Comme précédemment,  
il s'agit d'une possibilité parmi d'autres  
(avec un tel pedigree,  
Zoé peut avoir reçu deux gènes différents).



**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.**

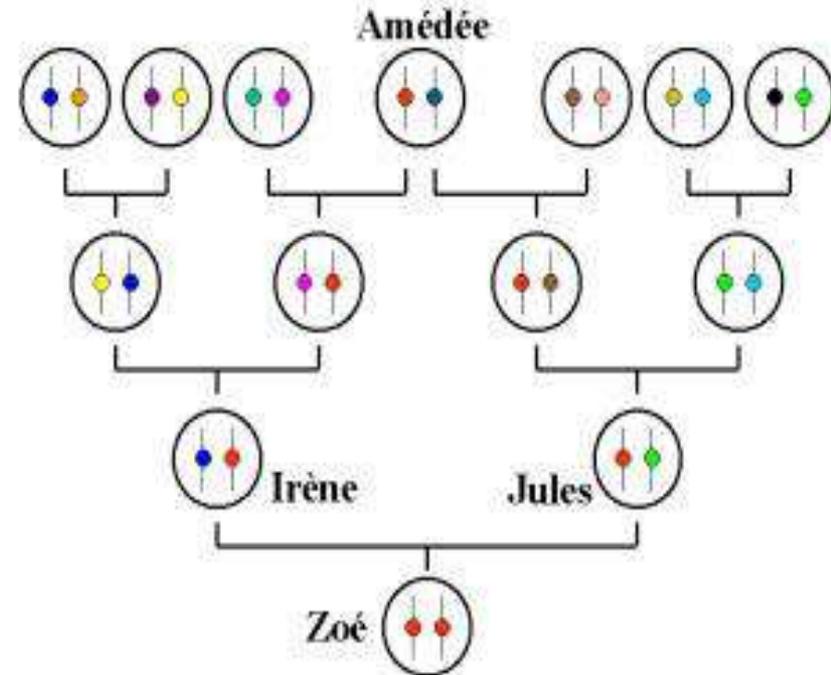
**Calculer le coefficient de consanguinité (F) d'un individu revient à calculer le coefficient de parenté (r) entre ses deux parents.**

**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.

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

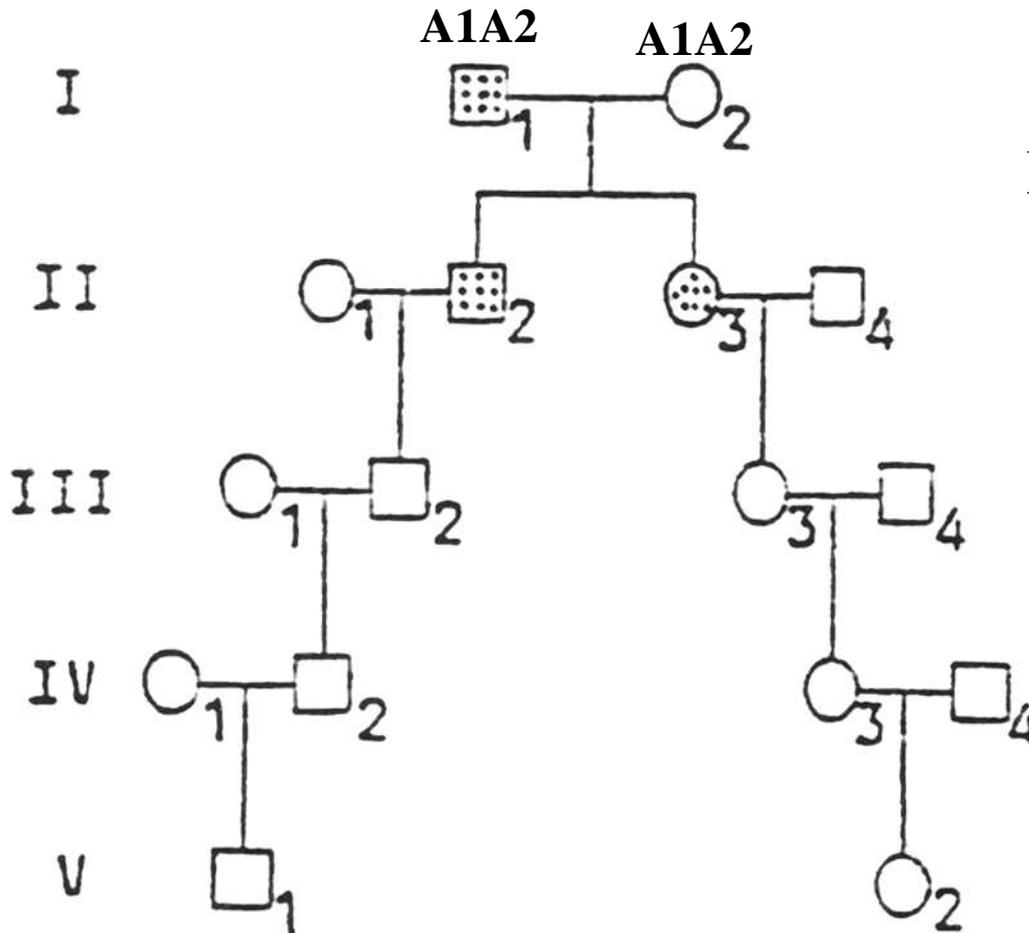
**Irène et Jules ne peuvent avoir reçu de copie d'un même gène qu'en provenance d'Amédée, qui est leur unique ancêtre commun.**



# A- Coefficient de parenté (r)

## 1. r (relation du 1<sup>er</sup> degré) = 1/2

on suppose que les parents aient une de paire gènes **A1A2**



a) parent-enfant (**I-1/II-2**):

P (II-2 obtient **A1** du parent) = 1/2

**r (parent-enfant) = 1/2**

b) frère-sœur (**II-2/II-3**):

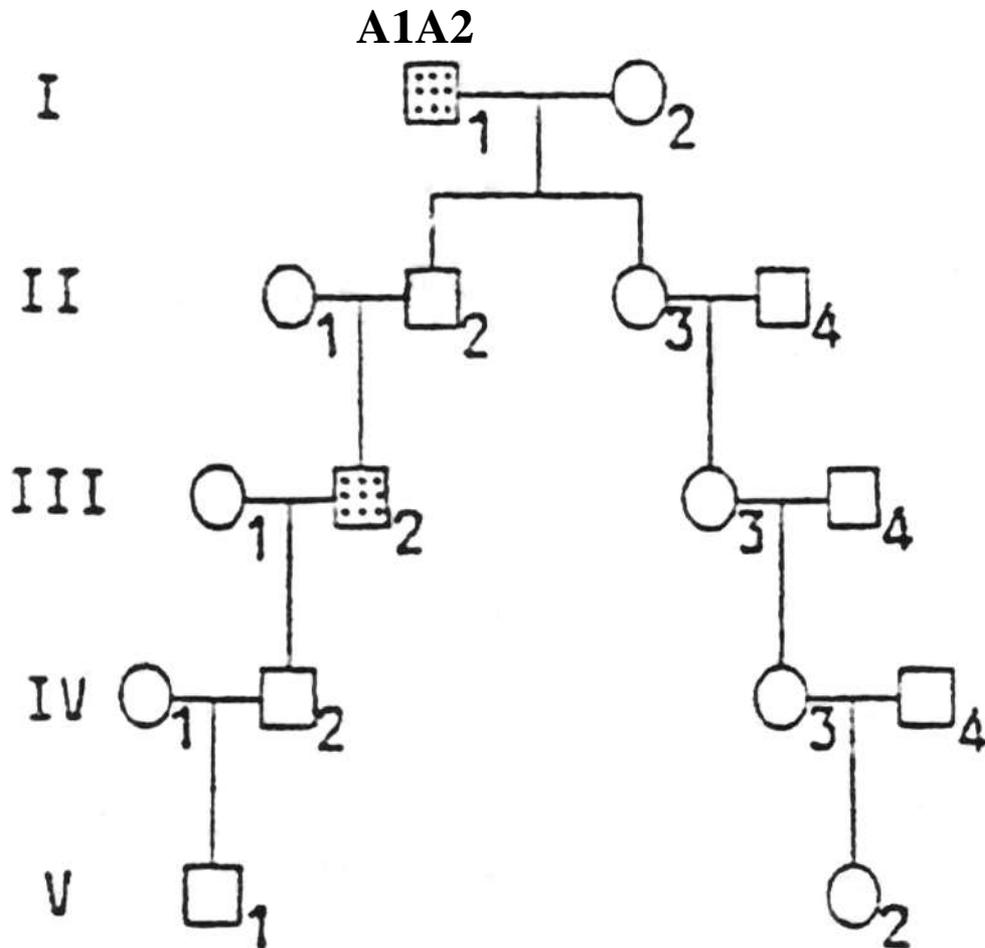
P (II-2 et II-3 partagent **A1** de **I-1**) =  $1/2 \times 1/2 = 1/4$

P (II-2 et II-3 partagent **A1** de **I-2**) =  $1/2 \times 1/2 = 1/4$

**r (frère-sœur) = 1/4 + 1/4 = 1/2**

## 2. r (relation du 2<sup>ème</sup> degré) = 1/4

on suppose que le grand-père ait une de paire gènes **A1A2**



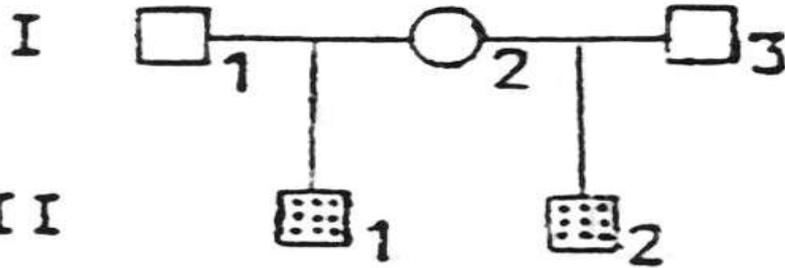
Grand père-petit fils  
(I-1/III-2):

p (III-2 obtient **A1**  
du grand père)  
 $= 1/2 \times 1/2 = 1/4$

**r (grand père-petit fils) = 1/4**

### 3. r (relation du 2<sup>ème</sup> degré) = 1/4

on suppose I-2 ait une de paire gènes **A1A2**

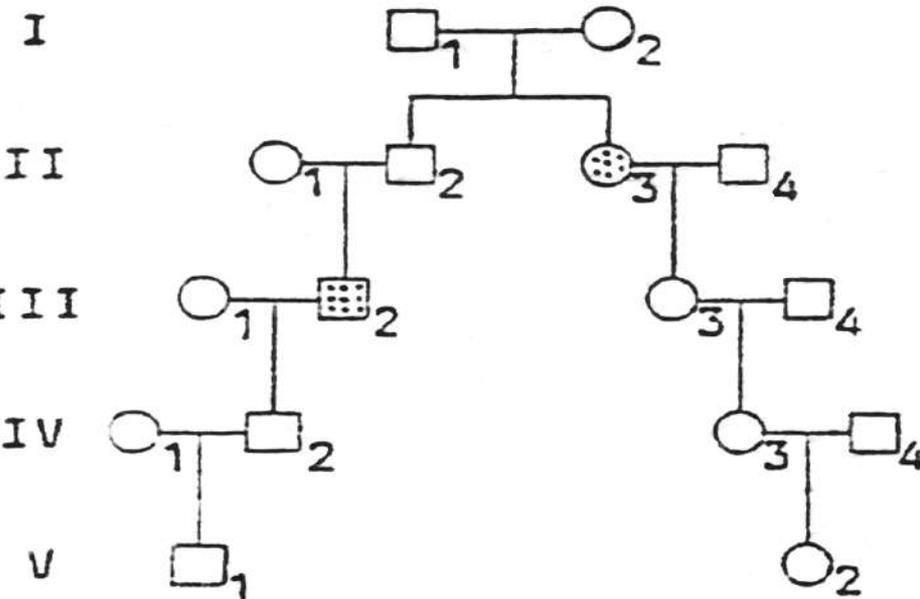


Demi frère-demi frère (II-1/II-2):  
p (II-2 et II-2 partagent A1 de I-2)  
=  $1/2 \times 1/2 = 1/4$

**r (demi frère-demi frère) = 1/4**

### 4. r (relation du 2<sup>ème</sup> degré) = 1/4

on suppose que les grands parents aient une paire de gènes **A1A2**



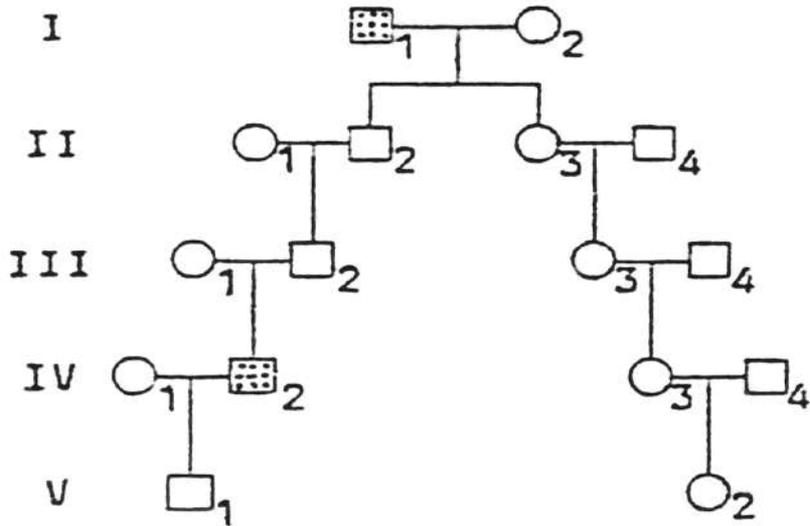
Oncle/tante-neveu/nièce(II-3/III-2):  
p(III-2 et II-3 partagent A1 de I-1)  
=  $(1/2 \times 1/2) \times 1/2 = 1/8$

p(III-2 et II-3 partagent A1 de I-2)  
=  $(1/2 \times 1/2) \times 1/2 = 1/8$

**r (oncle/tante-neveu/nièce)  
= 1/8 + 1/8 = 1/4**

## 5. r (relation du 3<sup>ème</sup> degré) = 1/8

on suppose que l'arrière-grand père ait une paire de gènes **A1A2**



Arrière-grand père-arrière petit-fils

(I-1/IV-2):

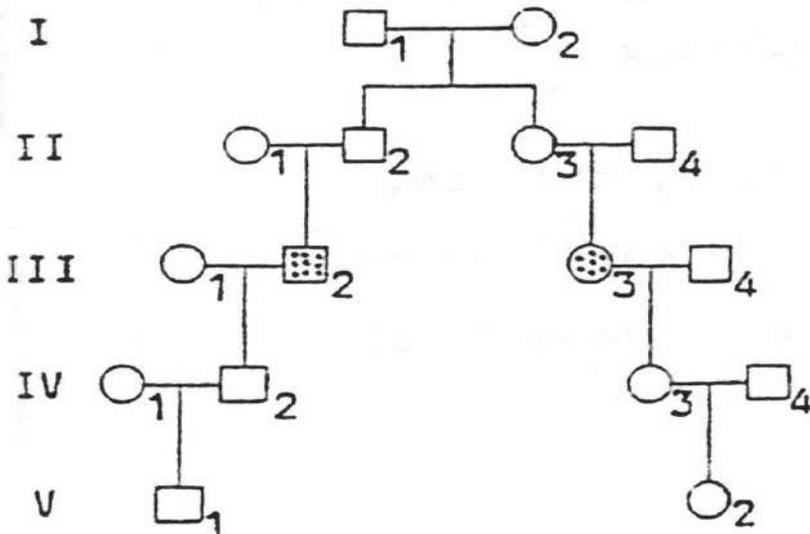
p (IV-2 obtient **A1** du l'arrière-grand père)

$$= 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$

**r (arrière-grand père-arrière-petit-fils) = 1/8**

## 6. r (relation du 3<sup>ème</sup> degré) = 1/8

on suppose que les grands parents aient une paire de gènes **A1A2**



1<sup>er</sup> cousin-1<sup>er</sup> cousin (III-2/III-3)

p (III-2 et III-3 partagent **A1** de I-1)

$$= (1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/16$$

p (III-2 et III-3 partagent **A1** de I-2)

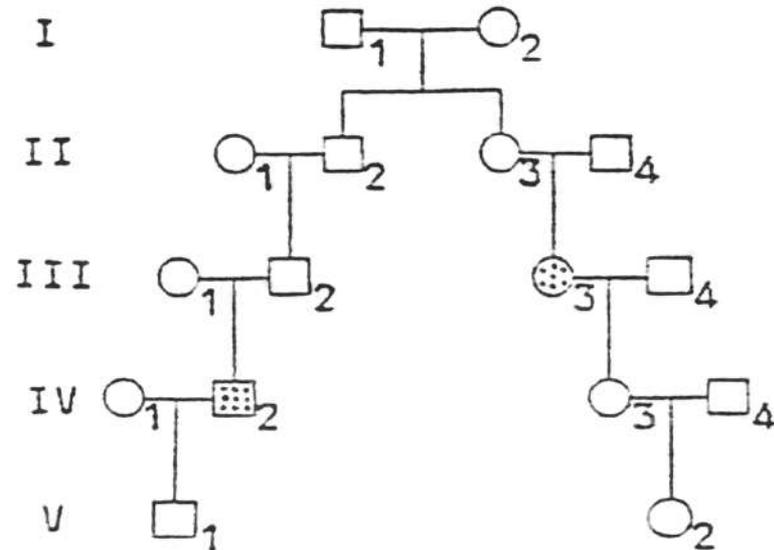
$$= (1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/16$$

**r = (1ercousin-1ercousin)**

$$= 1/16 + 1/16 = 1/8$$

## 7. r (relation du 4<sup>ème</sup> degré) = 1/16

on suppose que les arrières-grands parents aient une paire de gènes **A1A2**



1<sup>er</sup> cousin moins un (III-3/IV-2)

p (III-3 et IV-2 partagent **A1** de I-1)

$$=(1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/32$$

p (III-3 et IV-2 partagent **A1** de I-2)

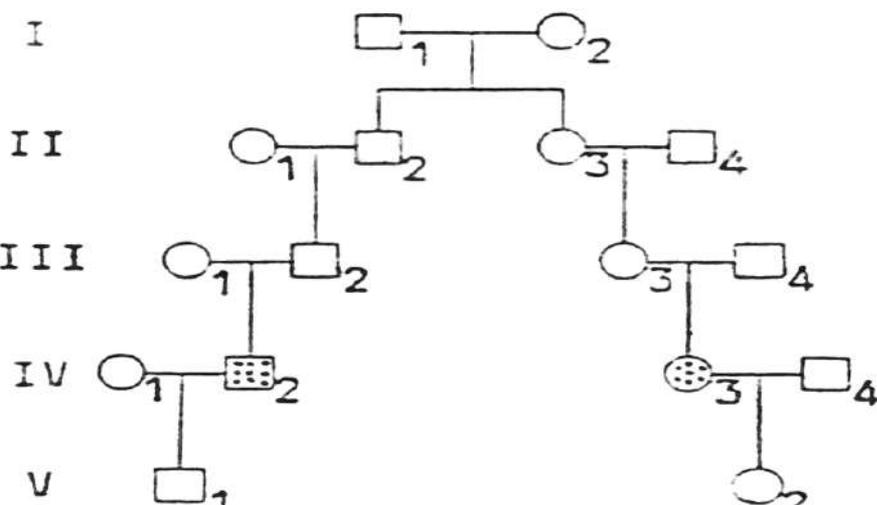
$$=(1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/32$$

**r = (1<sup>er</sup> cousin moins un)**

$$= 1/32 + 1/32 = 1/16$$

## 8. r (relation du 5<sup>ème</sup> degré) = 1/32

on suppose que les arrière-grands-parents aient une paire de gènes **A1A2**



2<sup>ème</sup> cousin-2<sup>ème</sup> cousin (IV-2/IV-3):

p (IV-2 et IV-3 partagent **A1** de I-1)

$$=(1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2 \times 1/2)$$

$$= 1/64$$

p (IV-2 et IV-3 partagent **A1** de I-2)

$$=(1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2 \times 1/2) = 1/64$$

**r = (2<sup>ème</sup> cousin-2<sup>ème</sup> cousin)**

$$= 1/64 + 1/64 = 1/32$$

# Coefficient de parenté (r)

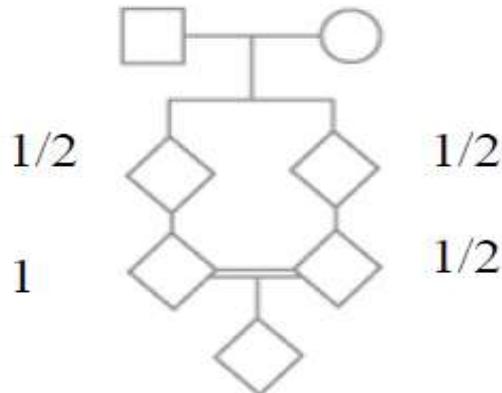
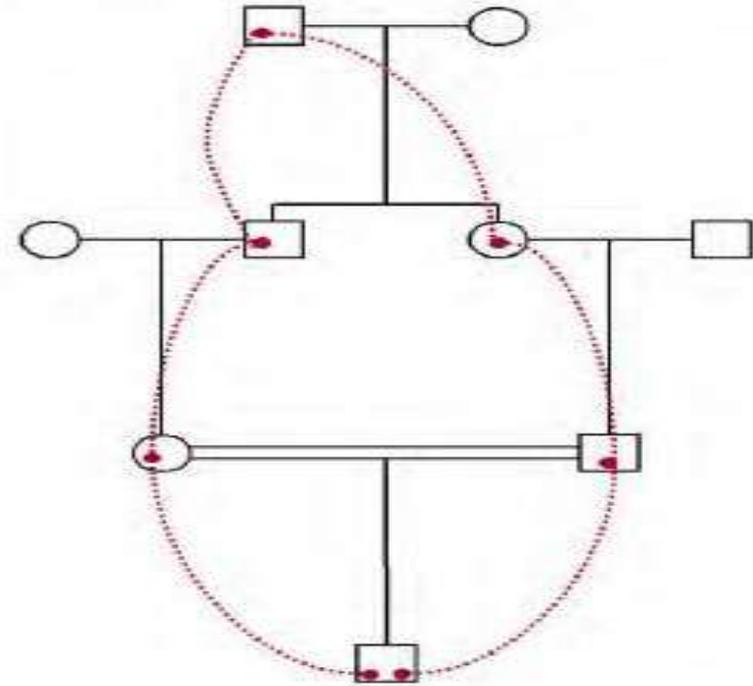
Degré de parenté	lien de parent	r
1er degré	Parent-enfant frère-sœur	1/2 1/2 $(1/2)^1$
2 <sup>ème</sup> degré	grand-père-petit fils oncle/tante neveu/nièce Demi frère-demi frère	1/4 1/4 $(1/2)^2$ 1/4
3 <sup>ème</sup> degré	arrière-grand-père arrière-petit-fils 1er cousin-1er cousin	1/8 $(1/2)^3$ 1/8 $(1/2)^3$
4 <sup>ème</sup> degré	1 <sup>er</sup> cousin moins un	1/16 $(1/2)^4$
5 <sup>ème</sup> degré	2 <sup>ème</sup> cousin-2 <sup>ème</sup> cousin	1/32 $(1/2)^5$

## B- Le coefficient de Parenté et Le coefficient de consanguinité

1- Un individu est dit **consanguin** si ses deux parents sont apparentés. Il est donc possible que cet individu reçoive deux fois le même allèle d'un des ancêtres en commun de ses parents.

Ces allèles, homozygotes, sont appelés **homozygotes par descendance** ou **autozygotes**.

Ce schémas montre la généalogie d'un enfant de cousins germains (1C). Les allèles rouges sont identiques par descendance et homozygote par descendance chez l'individu consanguin.



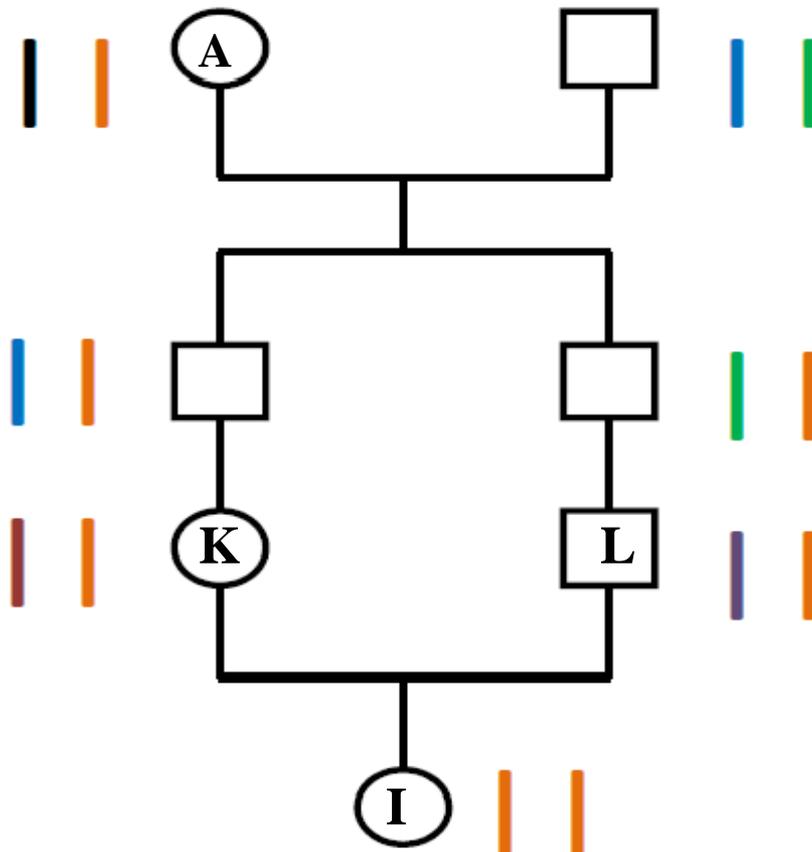
**Le coefficient de parenté (r) entre 2 personnes:**

= Proportion d'allèles identiques entre 2 individus apparentés (= ayant 1 ou plusieurs ancêtres communs)

## 2- Coefficient de consanguinité : Probabilité que, en un locus autosomique donné

, les deux allèles soient identiques par descendance mendélienne, c'est-à-dire proviennent de la réplification d'un gène ancestral unique.

**le coefficient de consanguinité ( $F$ ) est donc la probabilité qu'à un locus donné le sujet consanguin soit autozygote.**



soit le couple **K** et **L**, il s'agit d'un mariage entre apparentés

**I**, leur enfant est consanguin.

K et L peuvent chacun avoir reçu de leur ancêtre commun **A**, la copie d'un même gène, parmi les 2 que possédait l'ancêtre.

Les deux copies identiques, appelés gènes identiques par ascendance, peuvent alors être transmises à l'enfant consanguin qui sera, de ce fait, homozygote = **autozygote**.

Il est également clair et évident qu'un enfant consanguin sera en moyenne (sur un grand nombre de loci) plus homozygote qu'un enfant issu d'une union entre individus non apparentés.

## **EN RESUME**

### **- coefficient de parenté:**

On appelle  $r_{KL}$ , coefficient de parenté de deux individus **K** et **L**, la probabilité qu'un gène pris au hasard, à un locus quelconque de **K**, soit identique par descendance à un gène, pris au hasard, au même locus chez **L**.

Il s'agit d'une mesure de la parenté entre **K** et **L**.

On doit se contenter seulement de 2 ou 3 générations parce qu'après la parenté devient négligeable.

### **- Coefficient de consanguinité :**

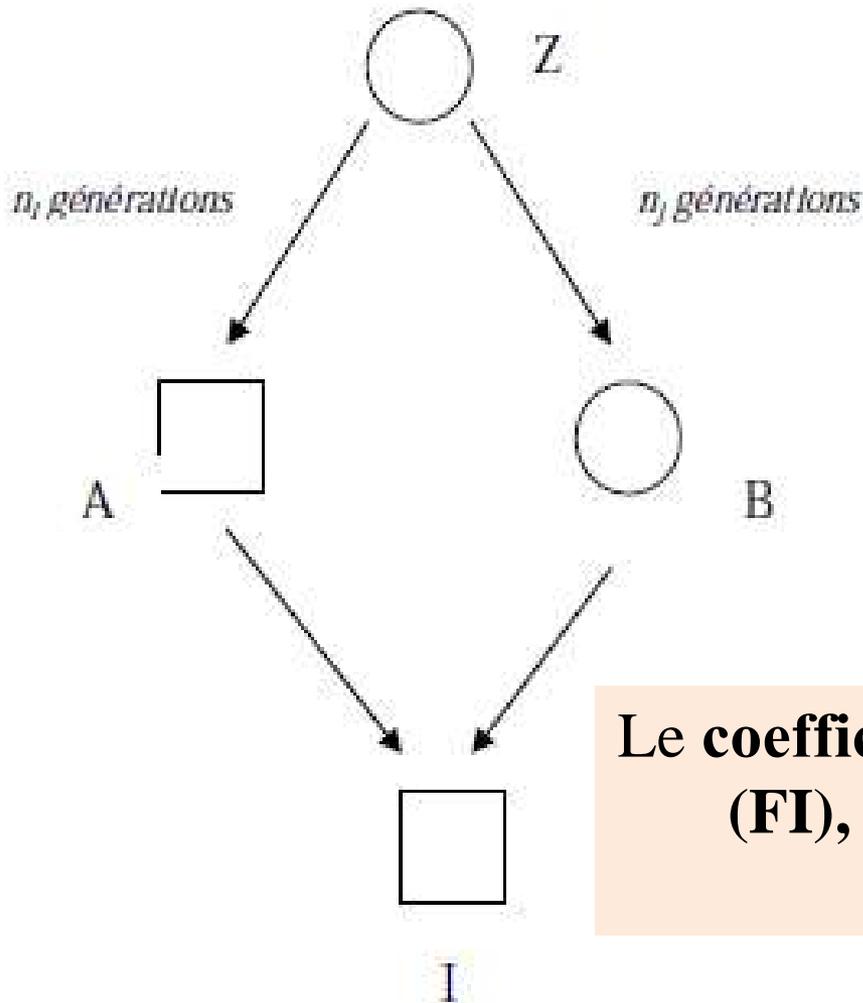
On appelle  $F_I$ , coefficient de consanguinité de l'individu **I**, la probabilité que, à un locus quelconque de **I**, les deux gènes homologues présents soient identiques par ascendance.

L'individu **I** est alors homozygote.

## **REMARQUE**

Cette définition s'applique aux gènes autosomiaux et aux gènes liés à l'**X**, chez les individus de sexe féminin.

### 3- Schématisation de l'obtention d'un individu consanguin



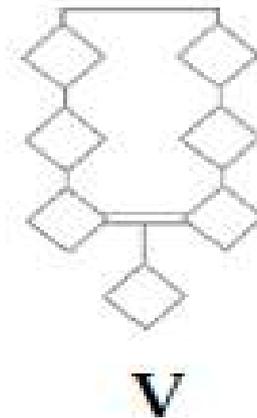
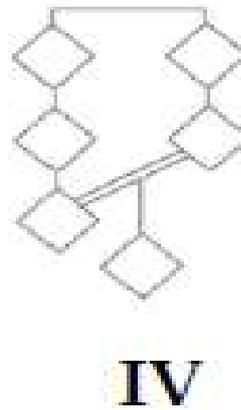
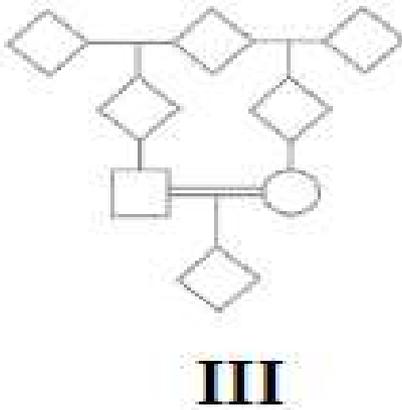
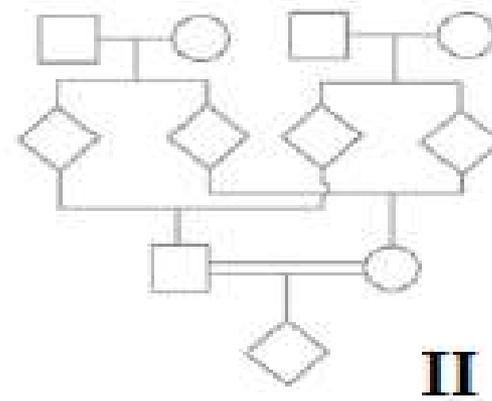
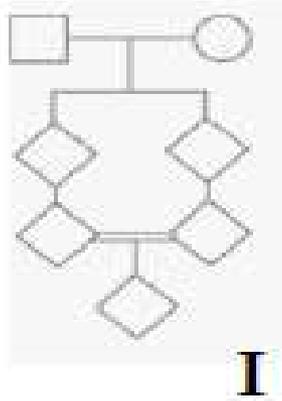
On dit que les deux individus A et B sont **apparentés** car ils possèdent un ancêtre commun **Z**.

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 germaines**

**II : doubles cousins germaines**

**III : Demi-cousins germaines**

**IV : cousins inégaux**

**V : cousins issus de germains**

## 4- 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.

### § dessiner l'arbre généalogique

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

### § Identifier les ancêtres communs

§ 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

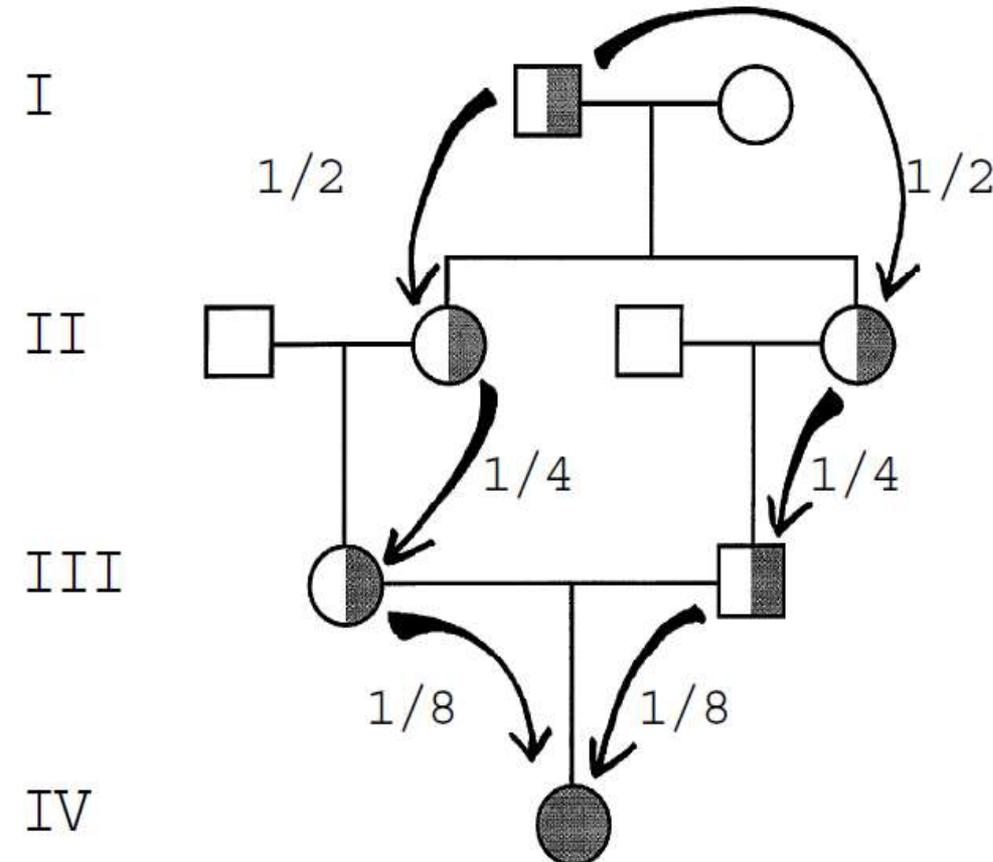
**m** = le nombre de générations qui relie la mère de I à l'ancêtre commun

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

**n** = nombre d'ancêtres communs

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



Par conséquent, la probabilité pour que ce gène soit transmis par les deux parents est  $1/64$ .

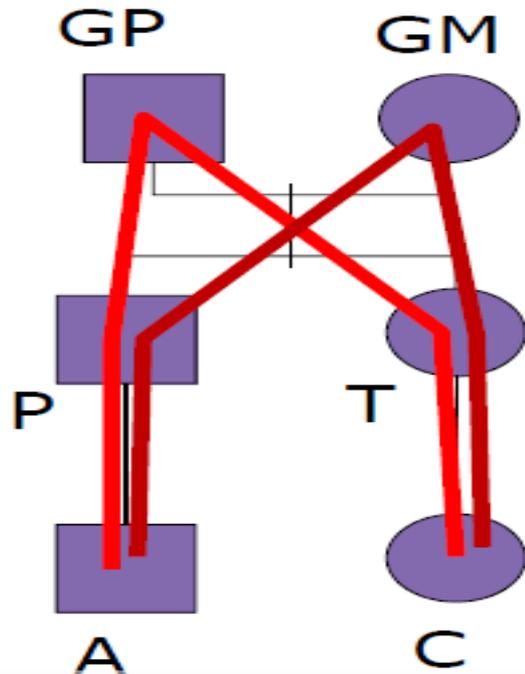
Comme il y a quatre allèles à la génération I qui peuvent être transmis,

la probabilité pour que l'enfant III1 et III2 reçoive deux fois le même gène est  $4 \times 1/64 = 1/16$ .

Le coefficient de consanguinité d'un enfant issu de parents cousins germains est  $1/16$ .

**Genotype A1A1 ou A2A2 ou A3A3 ou A4A4**

# 5- Calcul du coefficient de parenté et du coefficient de consanguinité entre 2 cousins germains



Chemins

- A-P-GP-T-C

- Contribution P1 =  $(1/2)^4$

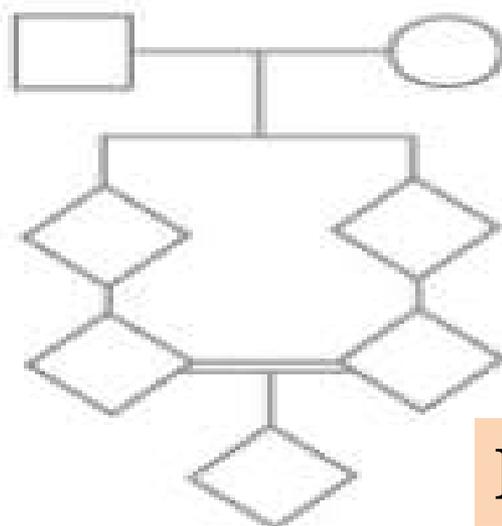
- A-P-GM-T-C

- Contribution P2 =  $(1/2)^4$

- Parenté (**r**)

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

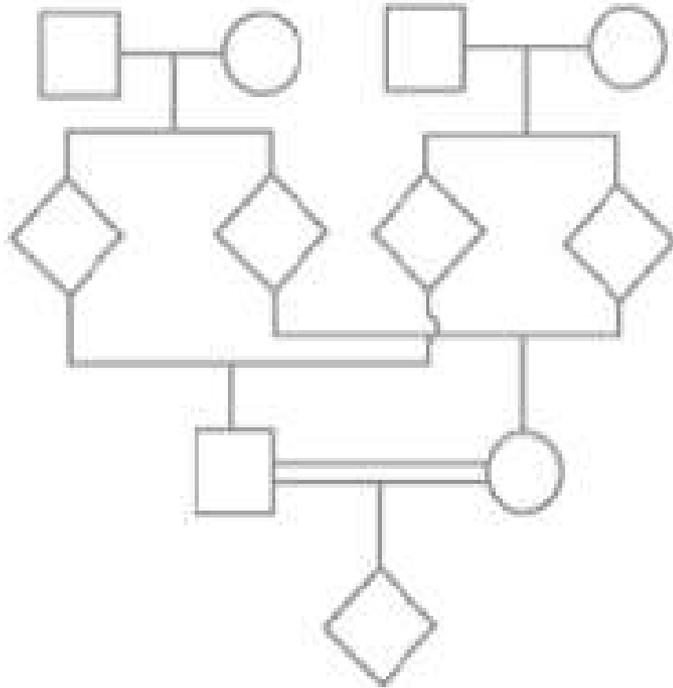
- **F** de leur enfant



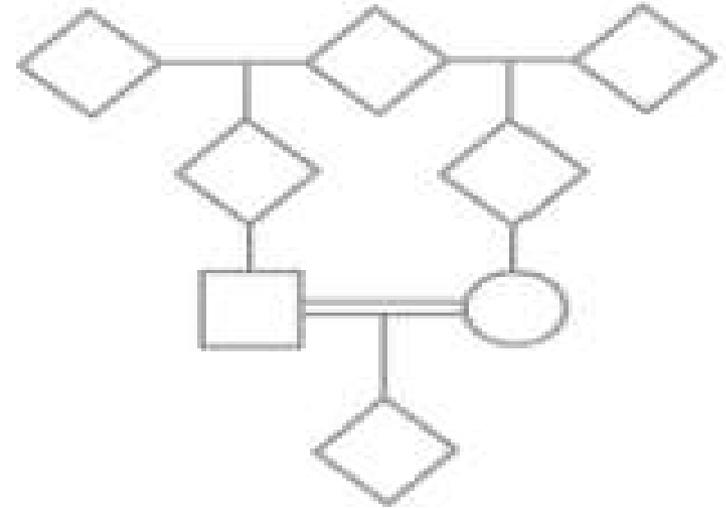
**F = 1/2 r**

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

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



**doubles cousins germains**



**Demi-cousins germains**

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

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

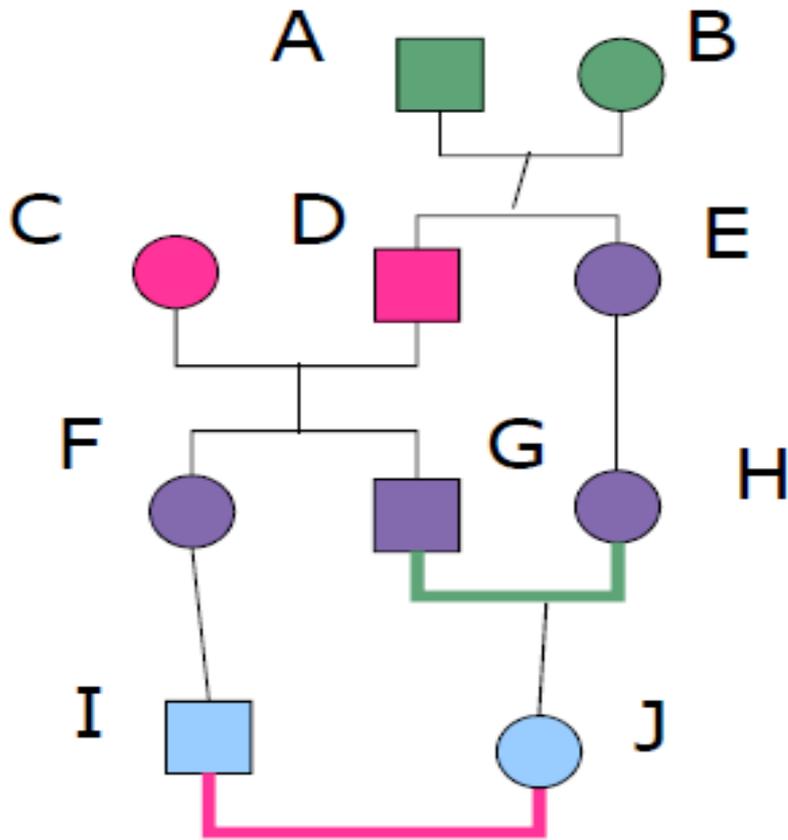
Cousins germains FI = 1/16

Doubles cousins germains FI = 1/8

Cousins 2e degré FI = 1/64

Cousins 3e degré FI = 1/256

# Un exemple complexe



- Ancêtres communs de I et J

- CD

- AB

- Chemins

- IFCGJ (n = 4)

- IFDGGJ

- IFDAEHJ (n = 6)

- IFDBEHJ

- $f = 1/2^{4+1} + 1/2^{4+1} + 1/2^{6+1} + 1/2^{6+1}$   
 $= 5/64$

## **6-Risque de maladie récessive pour 1 couple de cousins**

La probabilité d'avoir un enfant homozygote pour un allèle muté (morbide),

dans le cas d'une maladie autosomique récessive dont la fréquence est  $q^2$ , dans un mariage consanguin où le coefficient de parenté est  $r$ :

### **Exemples:**

Dans la phénylcétonurie, la fréquence des hétérozygotes est :  $1/50$

§- Le risque d'avoir un enfant malade si les parents ne sont pas apparentés est :

$$\mathbf{1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10000}$$
 (fréquence de la maladie)

§- En cas de mariage entre cousins germains le risque est :

$$\mathbf{1/50 \times 1/8 \times 1/4 = 1/1600}$$
 [1/8 est  $r$  = coeff de paternité]

§- Si un hétérozygote épouse sa cousine germaine.

$$\mathbf{1 \times 1/8 \times 1/4 = 1/32}$$

§- Si le frère sain d'un malade épouse sa cousine germaine

$$\mathbf{2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24}$$

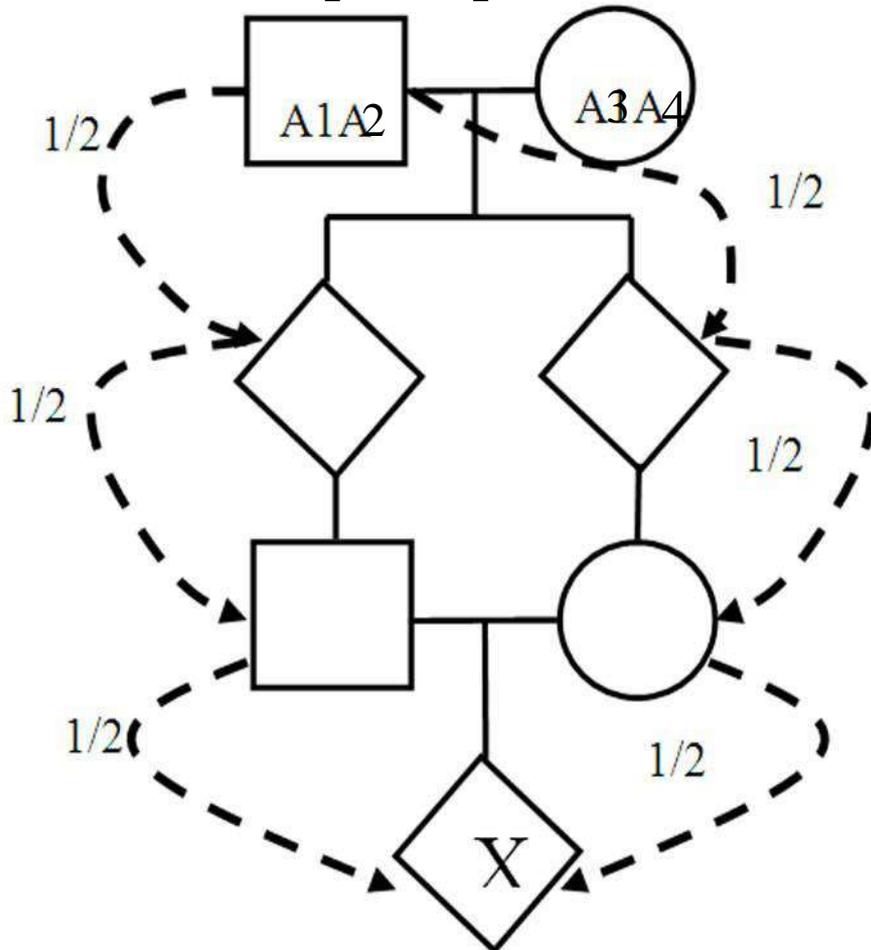
**Plus la consanguinité est proche, plus le risque de maladie autosomique récessive est accru.**

# CALCUL DU COEFFICIENT

L'individu X, est issu d'un couple de cousins germains :

Soit le locus A, les deux ancêtres communs sont porteurs respectivement des allèles A1 et A2 et A3 et A4.

Calculons la probabilité que l'individu X soit homozygote au locus A par réplication d'un des ces 4 allèles ancestraux



L'individu X a :

Une probabilité de  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$   
d'avoir reçu l'allèle A1 au locus  
paternel

Une probabilité de  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$   
d'avoir reçu l'allèle A1 au locus  
maternel

Une probabilité de  $\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$  d'être  
homozygote pour cet allèle A1

Selon le même raisonnement, il a une  
probabilité de  $\frac{1}{64}$  d'être homozygote pour  
A2, pour A3 ou pour A4

La probabilité qu'il soit homozygote pour l'un  
des 4 allèles ancestraux est donc de  $\frac{1}{64} \times 4$   
 $= \frac{1}{16}$

**1/16** = coefficient de consanguinité d'un individu issu de parents  
cousins germains.

**Pour chaque allèle, X a  $(1/2)^{m+p+2}$  chances d'être homozygote,**

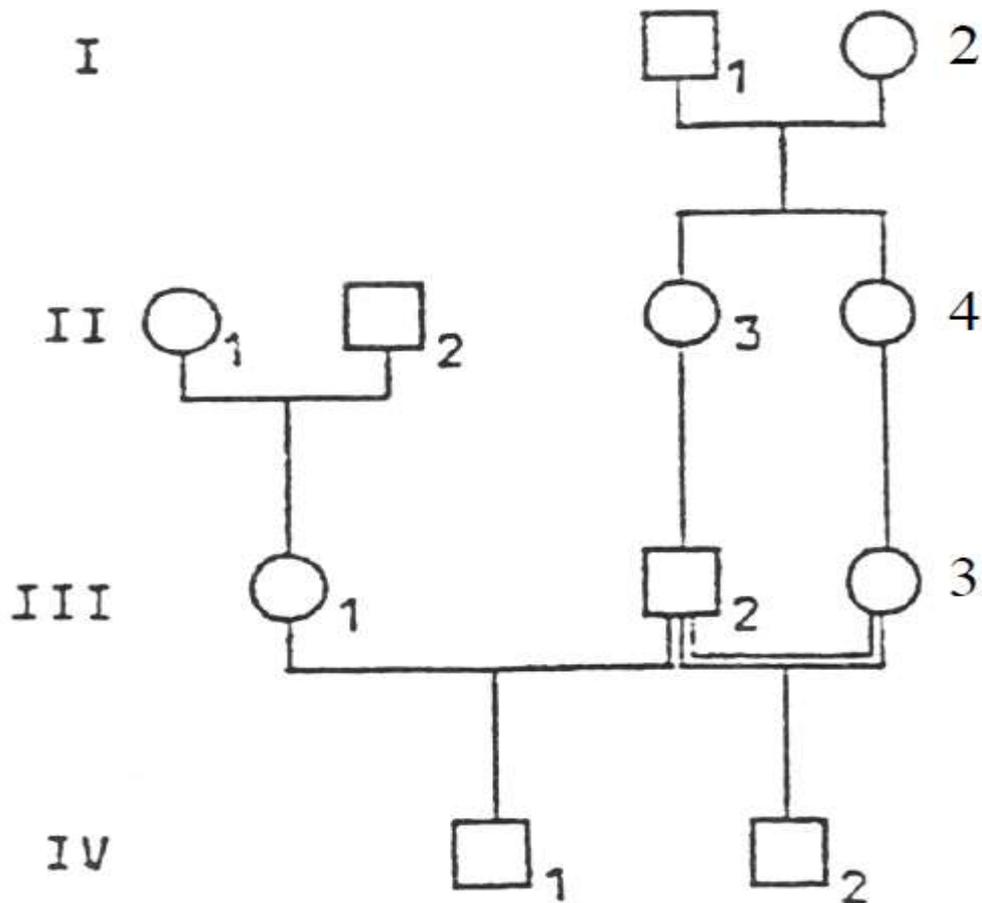
**m**= nombre de chainons qui relie la mère à l'ancêtre commun

**p**= nombre de chainons qui relie le père à l'ancêtre commun

**Pour chaque ancêtre, X a  $1/2^{(m+p+1)}$  ( $= 2 \times 1/2^{(m+p+2)}$ ) chances  
d'être homozygote.**

**Coefficient de consanguinité  $F = \Sigma 1/2^{(m+p+1)}$**

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



**I** Fréquence du porteur de la mucoviscidose dans la population générale = **1/44**

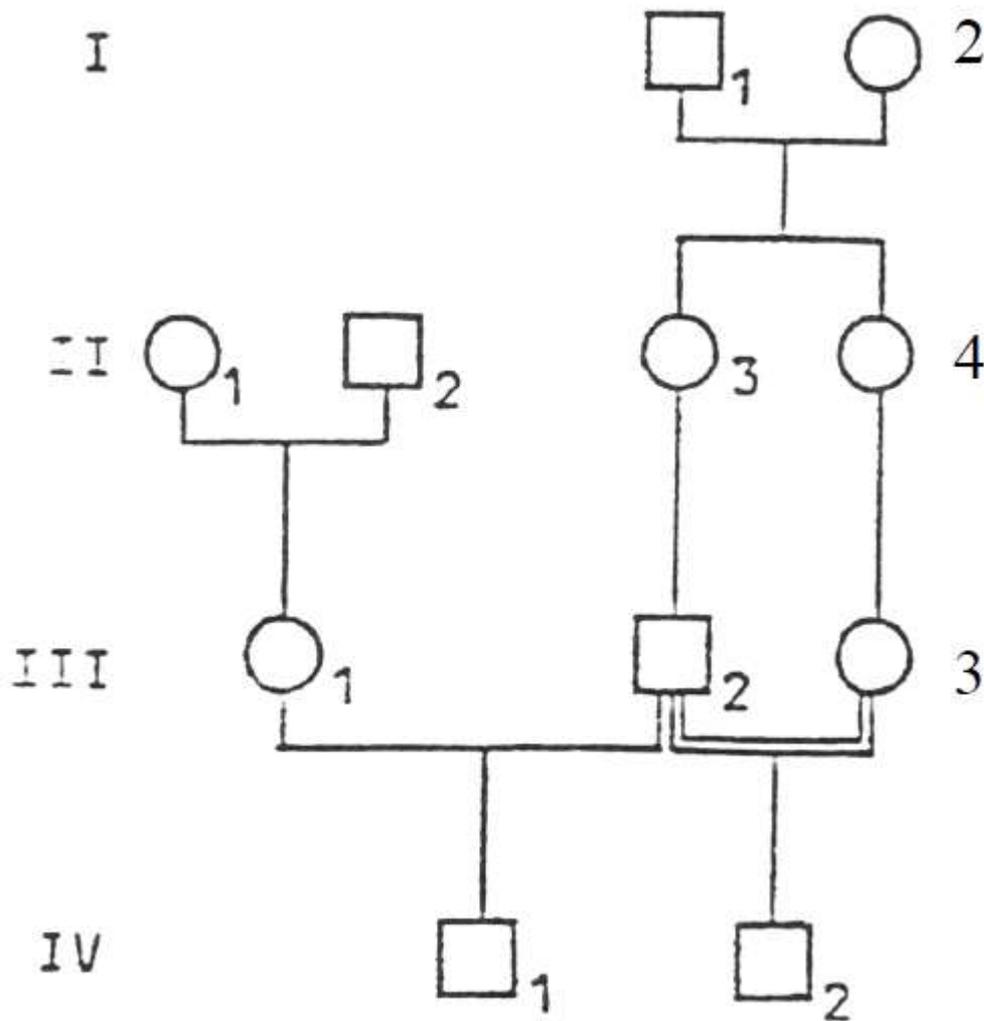
Risque (III-2×III-1) = **A**

=  $(1/44 \times 1/44) \times 1/4 = 1/7744$

Risque(III-2×III-3) = **B**

=  $(1/44 \times 1/8) \times 1/4 = 1/1408$

**B/A = 5.5**



Fréquence du porteur de la Galactosémie dans la population générale =  $1/150$

$$\text{Risque(III-2} \times \text{III-1)} = \mathbf{A}$$

$$= (1/150 \times 1/150) \times 1/4$$

$$= 1/90,000$$

$$\text{Risque(III-2} \times \text{III-3)} = \mathbf{B}$$

$$= (1/150 \times 1/8) \times 1/4$$

$$= 1/4,800$$

$$\mathbf{B/A = 18.75}$$

→ Le **Risque relatif** est d'autant plus **grand** que la maladie est **rare**.  
**Donc, la consanguinité augmente le risque de maladies récessives, et cela, d'autant plus que la maladie est rare.**

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

Si, dans une même famille, un ancêtre est porteur d'un allèle pathologique récessif, et que cet allèle est transmis à ses descendants de génération en génération, une union entre apparentés dans cette famille peut conduire à un couple à risque si les deux conjoints ont reçu cet allèle.

Ce couple pourra donner naissance à un enfant consanguin atteint avec un risque de  $1/4$ .

Le risque est d'autant plus grand que les conjoints sont plus proches parents, c'est à dire que l'ancêtre commun est moins éloigné.

Plus la maladie est rare, plus l'accroissement du risque dû à la consanguinité est accru.

Cette consanguinité n'affecte pas la fréquence des gènes mutés, elle favorise seulement leur présence en double exemplaire chez les enfants consanguins.



## **Le risque de maladie récessive autosomique augmente avec l'augmentation du coefficient de consanguinité**

On rappelle que  $q$  est la fréquence de la mutation dans la population générale et  $q^2$  la fréquence de la maladie.

Si on a une population consanguine avec essentiellement des cousins germains, le coefficient de consanguinité  $F$  est de l'ordre de **1/16**.

La fréquence de la maladie au lieu d'être  $q^2$  sera alors  $Fq$ .

Donc si  $q$  est de **1/50**,

au lieu d'être à **1/2500** ( $q^2$ ) on passe à **1/800** ( $Fq$ ) d'être homozygote.

Le risque est multiplié par **3**, ce qui n'est pas beaucoup dans ce cas, mais si on prend une maladie très rare dans la population générale,

comme  $q^2 = 1/1000000$

par exemple,

le risque peut être multiplié par **62!**



**Plus cette population va être consanguine, plus le risque d'avoir des maladies rares va augmenter.**

# CONCLUSION

## CONSANGUINITÉ ET MALADIE RÉCESSIVE AUTOSOMIQUE

### A l'échelle d'un individu

Soit une maladie de fréquence  $q^2$  (un individu pris au hasard dans la population générale a un risque  $q^2$  d'être atteint de cette maladie).

Pour un individu consanguin (**coefficient F**) :

- La probabilité que cet individu soit homozygote du fait de sa consanguinité est  **$Fq$** .
- La probabilité qu'il soit homozygote du fait du hasard est de  **$(1-F) q^2$** 
  - Le risque qu'il soit homozygote, au total est  **$Fq + (1-F) q^2$**  soit
$$= q^2 - F q^2 + Fq$$
soit  **$= q^2 + Fq (1-q)$**   
soit  **$= q^2 + Fq$**  (car  $1-q = p$ , et  $p$  est très proche de 1).

La probabilité d'avoir un enfant homozygote pour un allèle muté, donc atteint, dans le cas d'une maladie autosomique récessive

**dont la fréquence est  $q^2$ , dans un mariage consanguin où le coefficient de consanguinité est  $F$ , est égal à  $q^2 + Fq$**

Exemple : risque d'avoir un enfant atteint de Phénylcétonurie pour un couple de cousins germains.

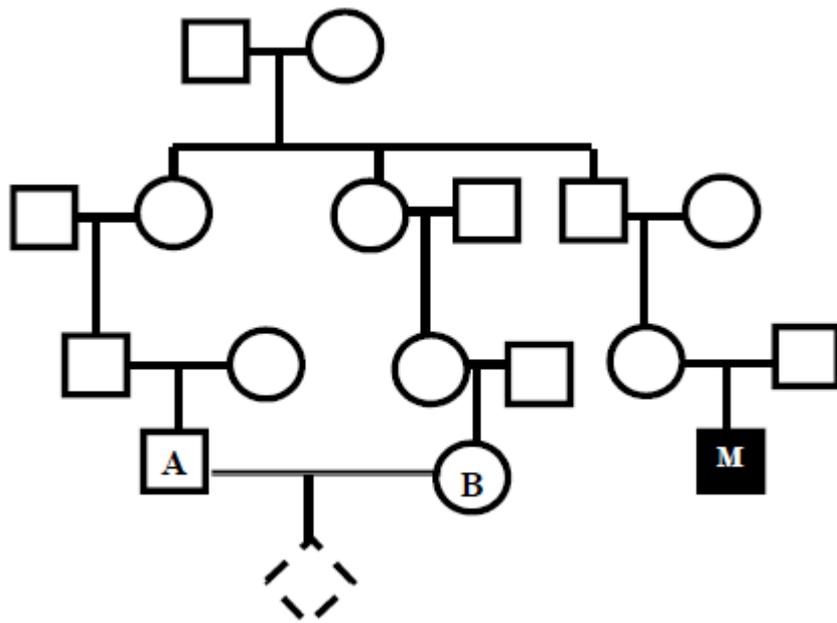
Fréquence de la phénylcétonurie dans la population générale :

$$q^2 = 1/10000$$

$$R \text{ (risque lié à la consanguinité)} = \mathbf{1 / 10000 + (1/16 \times 1/100) = 1 / 10000 + 1/1600 = 1/1600}$$

fréquence mutation q	risque maladie q <sup>2</sup>	risque consang fq	Accroissement du risque
1/50	1/2 500	1/800	X 3
1/200	1/40 000	1/3 200	X 12
1/1 000	1/1 000 000	1/16 000	X 62

Plus la maladie est rare plus l'effet de la consanguinité se fait ressentir



## II • Consultation de conseil génétique pour A et B

- Antécédent de maladie de Hurler (maladie **autosomique récessive**) dans la famille (enfant M)

### Questions :

1/ Calculez le coefficient de consanguinité de l'enfant issu de A et B

2/ Risque pour le couple **A** et **B** :

a. D'avoir un enfant atteint de maladie de Hurler (fréquence :  $1/90\ 000$  dans la population générale).

b. D'avoir un enfant atteint de phénylcétonurie, maladie récessive autosomique de fréquence  $1/10\ 000$  en sachant qu'il n'existe aucun antécédent dans la famille ?

## Réponses :

1/ Le coefficient de consanguinité. On a donc :

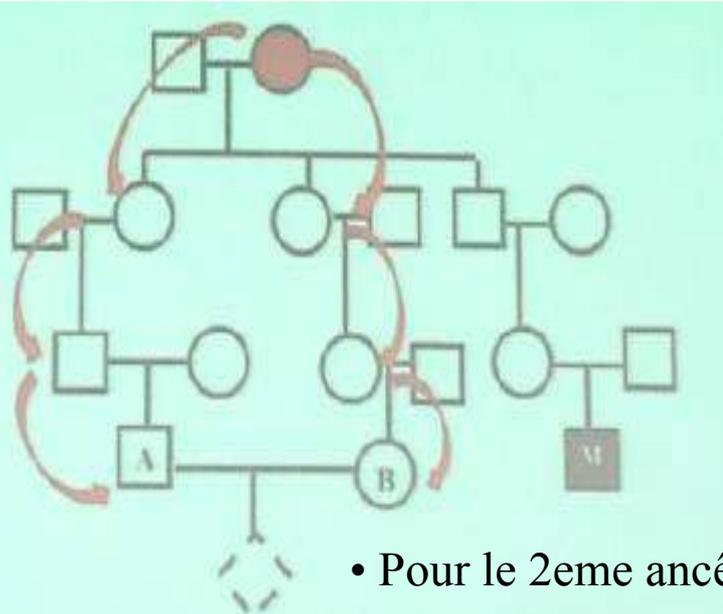
- Pour le 1er ancêtre :  $(1/2)^{m+p+1} = (1/2)^{3+3+1} = 1/128$

pour les individus A et B

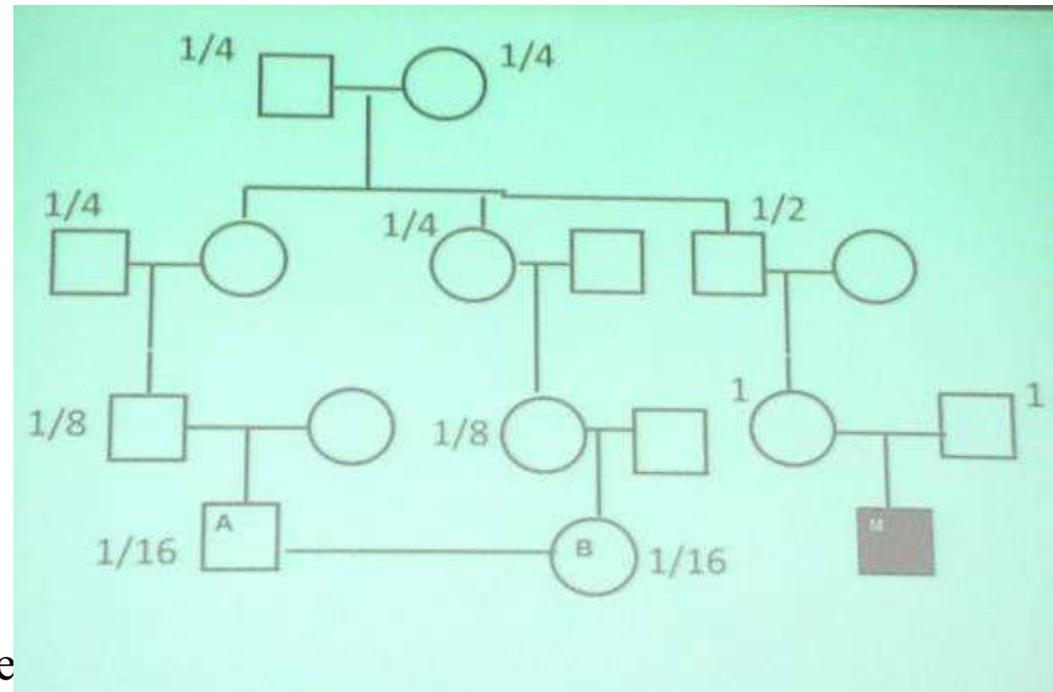
- Pour le 2eme ancêtre :  $(1/2)^{m+p+1} = (1/2)^{3+3+1} = 1/128$

Donc le coefficient de consanguinité est égale à  $1/128 + 1/128 = \mathbf{1/64}$

*NB: Ici  $p$  et  $m = 3$  car il y a 3 chaînons qui séparent le père (ou la mère) de son ancêtre.*



- Pour le 2eme ancêtre



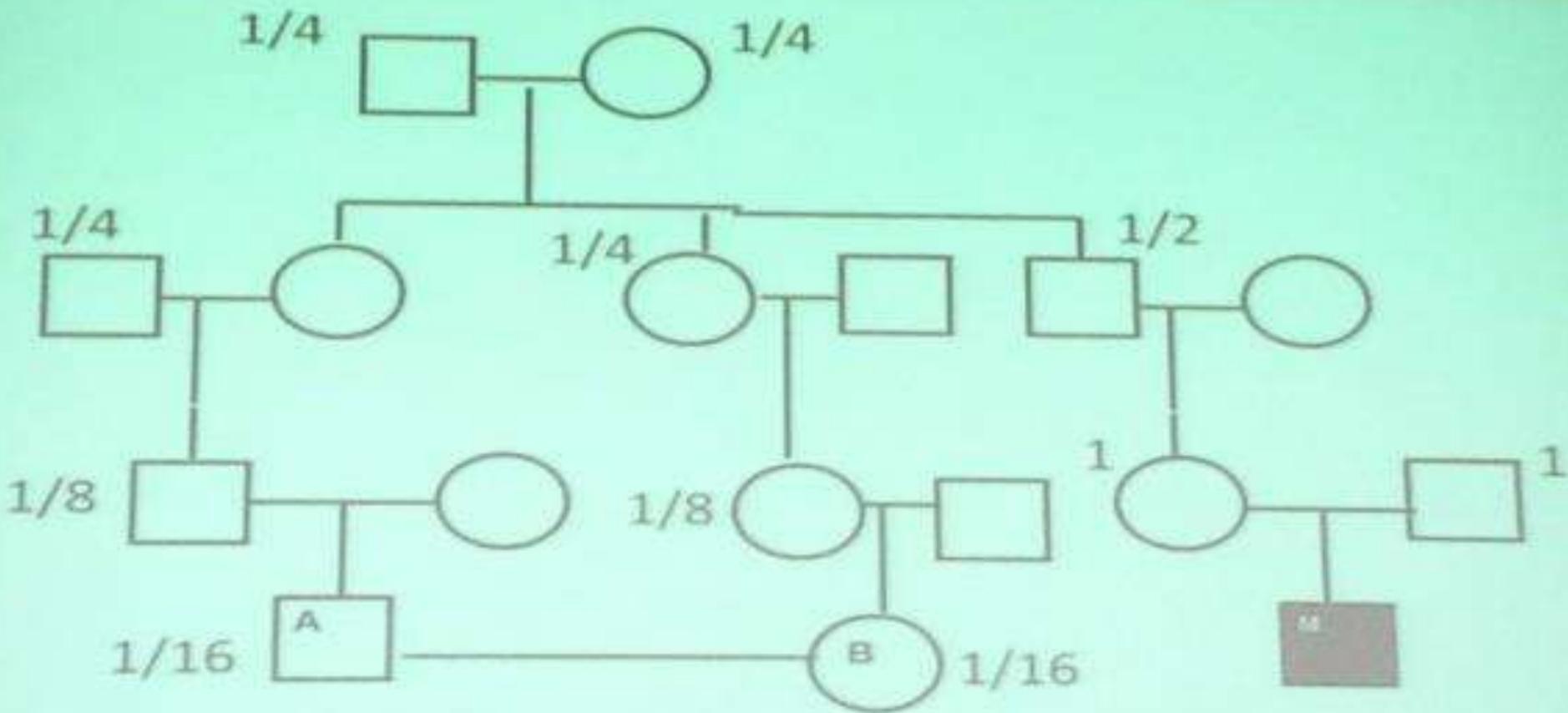
**2/ a. Maladie de Hurler : Il y a une personne apparentée malade, on ne peut donc pas utiliser  $q^2+Fq$ .**

On utilise comme pour les maladies autosomiques récessives la formule:

**Risque du père d'être hétérozygote x risque de la mère d'être hétérozygote X 1/4 .**

On retrouve le risque des parents à partir de l'individu **M** atteint (donc homozygote) :

- Les **parents** de **M** sont forcément hétérozygotes car ils ont tout les deux transmis un allèle muté à M. Donc ils ont un **Risque = 1**
  - Les **grands-parents** de **M** ont donc une probabilité d'être porteurs hétérozygotes de **1/2**.
  - De même, les **arrières grands- parents** ont un risque de **1/4**.
- Les **enfants des arrières grands- parents** (c'est à dire les frères et sœurs des grands-parents) ont un risque de  $(1/4+1/4)/2$  ((risque du père+ risque de la mère)/2) ;donc un risque de **1/8**.
- Et ainsi de suite... Chaque enfant a, par rapport à ses parents, un risque divisé par 2 tant qu'il n'y a pas de consanguinité.



➤ Donc, **A** et **B** ont chacun un risque de **1/16** d'être hétérozygote

Le risque d'avoir un enfant atteint de la maladie de Hurler est donc de  **$1/16 \times 1/16 \times 1/4 = 1/1024$**

**b En l'absence d'antécédent familial pour cette pathologie,**

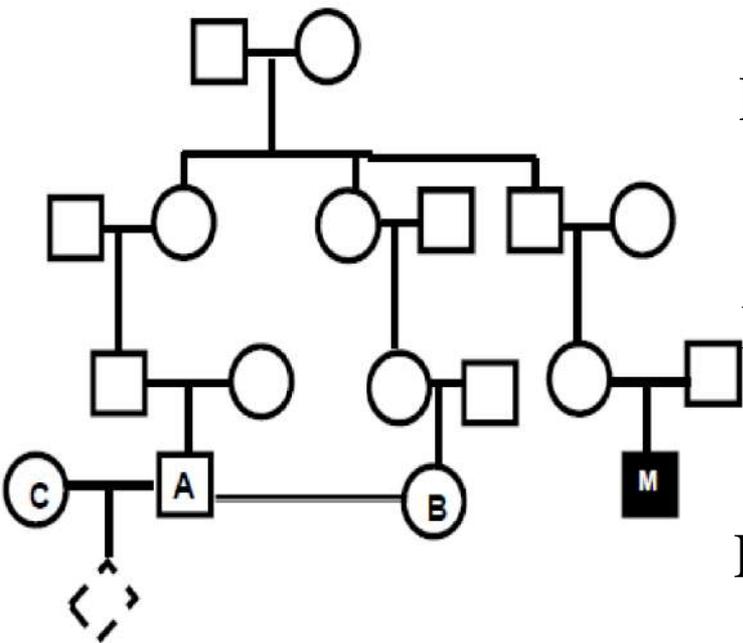
**on utilise la formule  $q^2 + Fq$**

Donc  $1/10\ 000 + 1/64 \times 1/100 = 1/6400$  (en négligeant la valeur du  $1/10\ 000$ ).

**Consultation de conseil génétique pour Mr. A et Mme C.**

**Question:**

Quel est le risque d'avoir un enfant atteint de maladie de Hurler ?



La fréquence de la maladie dans la population générale est de  $1/90\ 000$

Le risque de A d'être hétérozygote est de  $1/16$

Le risque de C d'être hétérozygote est:

Donc le risque pour l'enfant d'être malade est :

Risque du père d'être hétérozygote  $\times$  Risque de la mère d'être hétérozygote  $\times 1/4$

$$= 1/16 \times 1/150 \times 1/4 = 1/9\ 600$$

### III A: atteinte de mucoviscidose (fréquence 1/2500)

Calculer le risque pour **B** et **C** d'avoir un enfant atteint.

#### Réponse :

Risque pour **B** d'avoir un enfant atteint :

-**B** est la sœur d'une personne atteinte d'une maladie récessive (*même si on ne nous le dit pas, on voit qu'il n'y a pas de parents atteints donc ce n'est pas une maladie dominante*),

le risque qu'elle soit hétérozygote est de **2/3**.

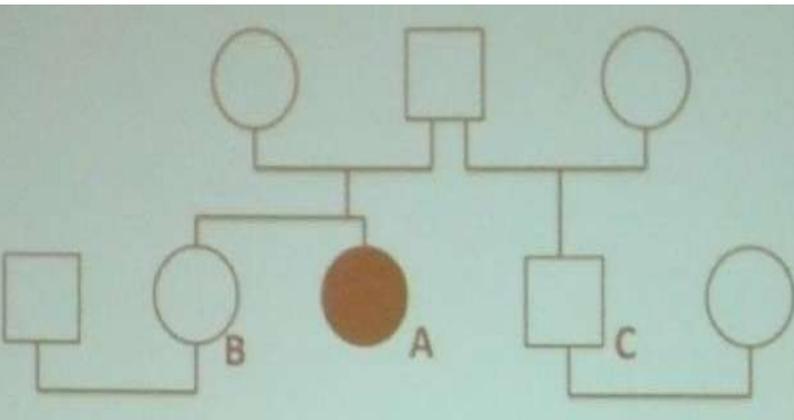
-Son conjoint a le risque de la population générale d'être hétérozygote donc  $2pq = 2\sqrt{q^2} = 2\sqrt{(1/2500)} = 2 \times 1/50 = \mathbf{1/25}$

-Le risque pour l'enfant d'être malade est donc **2/3 x 1/25 x 1/4 = 1/150**

Risque pour **C** d'avoir un enfant atteint : **C** a un risque d'être hétérozygote de **1/2** (*son père est hétérozygote et il a une chance sur 2 de lui transmettre l'allèle malade*)

-Son conjoint a le risque de la population générale d'être hétérozygote donc  $2pq = 2\sqrt{q^2} = 2\sqrt{(1/2500)} = 2 \times 1/50 = \mathbf{1/25}$

-Le risque pour l'enfant d'être malade est donc **1/2 x 1/25 x 1/4 = 1/200**



**IV** Question: C et D sont atteints d'une maladie **autosomiques récessives** qui atteint un individu sur 90 000

Vous recevez en consultation Mr **A** et Mme **B**, frère et sœur de **C et D**, qui souhaitent connaître leur risque d'avoir un enfant atteint de la même maladie. Le conjoint de B ne lui est pas apparenté.

REPONSE:

Risque pour Mr **A**

Risque pour A d'être hétérozygote :  $2/3$   
(frère et sœur d'un individu atteint)

Risque pour R d'être hétérozygote :  $1/4$

Risque d'avoir un enfant atteint :

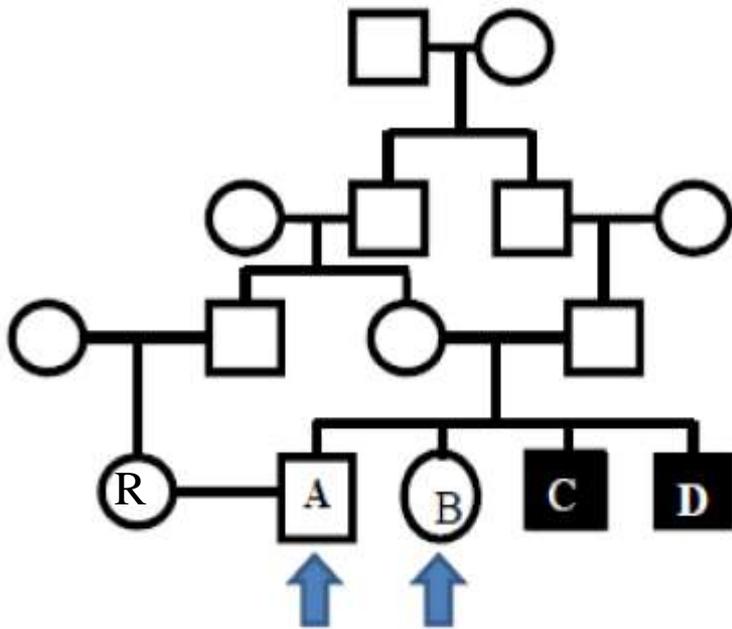
$$1/4 \times 2/3 \times 1/4 = 1/24$$

Risque pour Mme **B**

Risque pour **B** d'être hétérozygote :  $2/3$   
(frère et sœur d'un individu atteint)

Risque du conjoint de B d'être hétérozygote :  $2pq = 2\sqrt{q^2} =$   
 $2 \times \sqrt{(1/90\ 000)} = 2 \times 1/300 = 1/150$

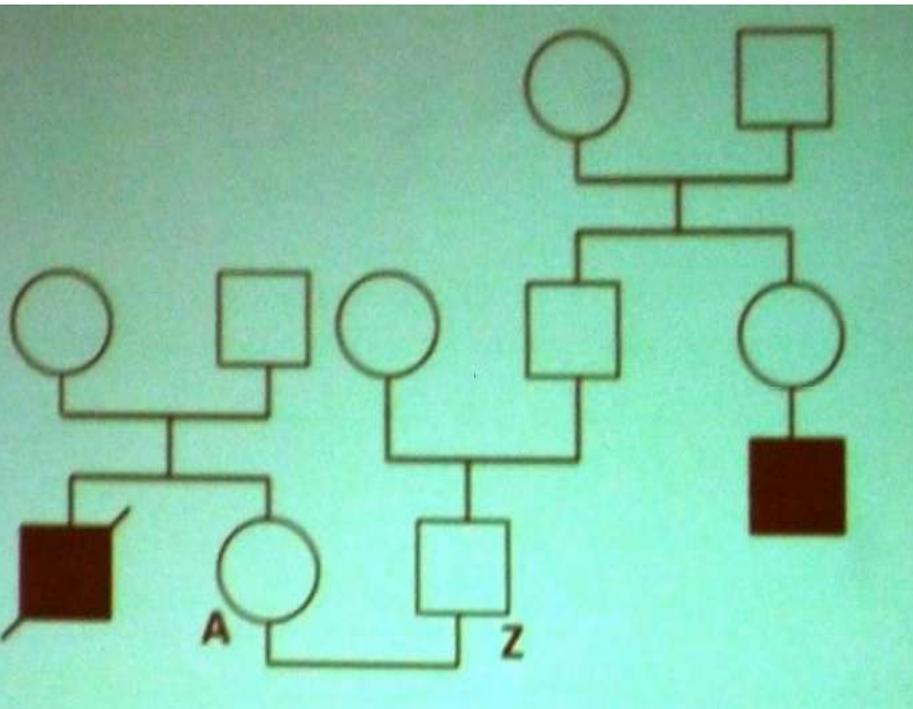
Risque pour un enfant d'être malade :  $2/3 \times 1/150 \times 1/4 = 1/900$



**V** Madame **A** a un frère décédé d'amyotrophie spinale infantile (maladie autosomique récessive de fréquence 1/6000).

Elle épouse Mr **Z** dont un cousin germain est également atteint.

Quel est le risque de ce couple d'avoir un enfant atteint de cette maladie?  
(Faire l'arbre généalogique de cet enfant à venir)



### Réponse:

**A** a un frère atteint donc son risque d'être hétérozygote est de **2/3**.

Du côté de **Z**:

son cousin germain est atteint donc sa tante est forcément hétérozygote, **ses grands-parents** ont un risque de **1/2** chacun de l'être aussi.

Pour le père de **Z** la probabilité est

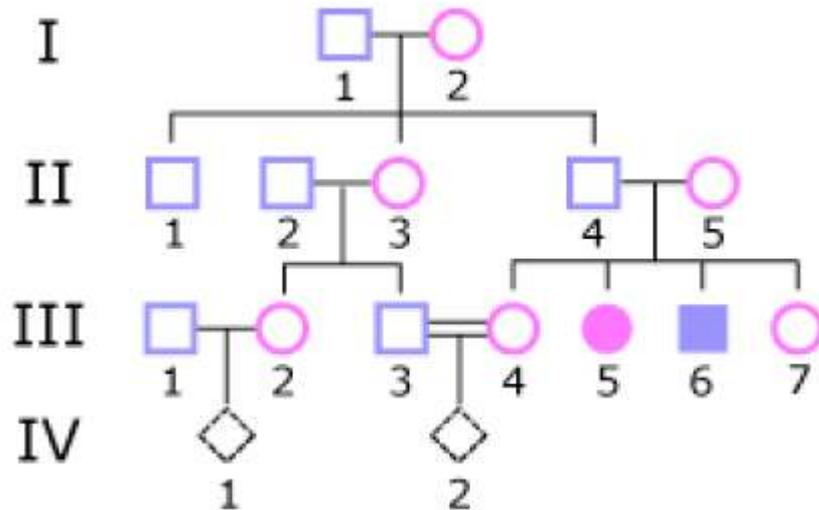
de :  $\frac{1}{2}$ (mère hétérozygote) x  $\frac{1}{2}$ (risque transmission) +  $\frac{1}{2}$   
(père hétérozygote) x  $\frac{1}{2}$ (risque de transmission) =  $\frac{1}{2}$ .

Donc **Z** a un risque d'être hétérozygote de  $\frac{1}{4}$ .

Leur enfant a donc un risque d'être atteint de:  $\frac{2}{3} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{24}$

**VI** Dans la famille Lambert, représentée ci-dessous, deux individus sont atteints de phénylcétonurie.

Alfred (III-1) et Magali (III-2) ne sont pas atteints, mais comme un cousin et une cousine de Magali sont malades, ils veulent savoir le risque qu'ils ont de donner naissance à un enfant malade.



On ne connaît aucun cas de phénylcétonurie dans la famille d'Alfred.

La fréquence des hétérozygotes est de 2%.

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

Comme elle est la cousine d'enfants malades,

Magali a un risque d'être hétérozygote = **1/4**.

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

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

# CONCLUSION

## Consanguinité et conseil génétique

Pour conseiller ou déconseiller un mariage consanguin,  
il est nécessaire de chiffrer,  
après enquête génétique,

le risque qu'un tel mariage fait courir à la descendance.

Le risque d'avoir un enfant handicapé est 2.3% dans la population  
générale.

Ce risque augmente légèrement à 4 –5 % si les parents sont apparentés.

Le risque d'un mariage consanguin dépend du:

- degré de lien de parenté
- l'existence de maladies héréditaires autosomiques récessives ou multifactorielles dans la famille.

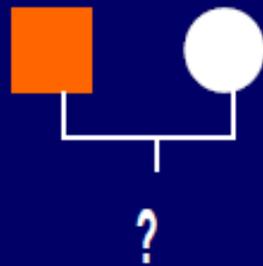
En général, un mariage consanguin est jugé dangereux si :

le coefficient de consanguinité

dépasse 1/16 avec coexistence de maladies autosomiques récessives.

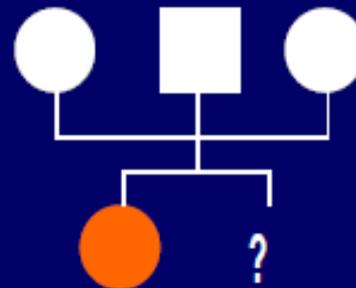
# Mucoviscidose

Calcul du risque a priori pour un couple d'avoir un enfant atteint en fonction du degré de parenté avec l'index atteint



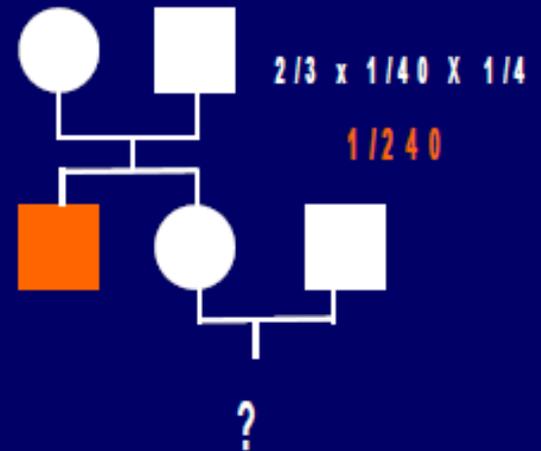
$$1 \times 1/40 \times 1/2$$

$$1/80$$



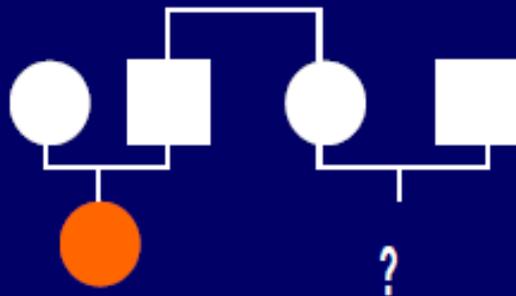
$$1 \times 1/40 \times 1/4$$

$$1/160$$



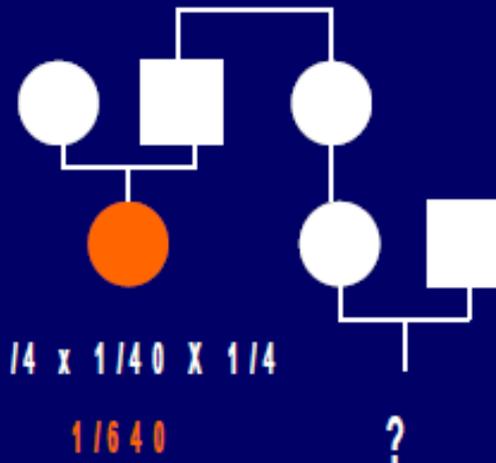
$$2/3 \times 1/40 \times 1/4$$

$$1/240$$



$$1/2 \times 1/40 \times 1/4$$

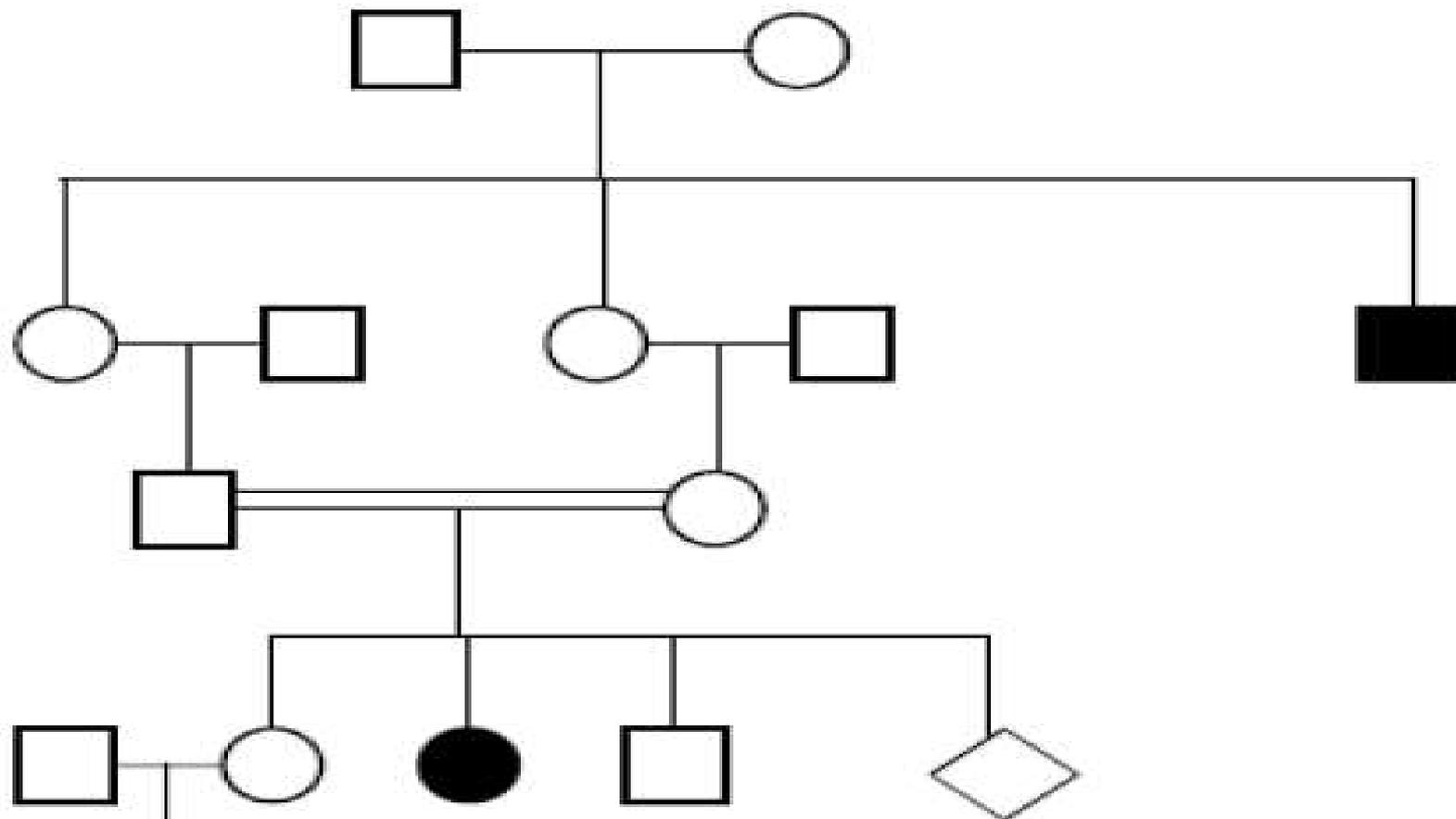
$$1/320$$



$$1/4 \times 1/40 \times 1/4$$

$$1/640$$

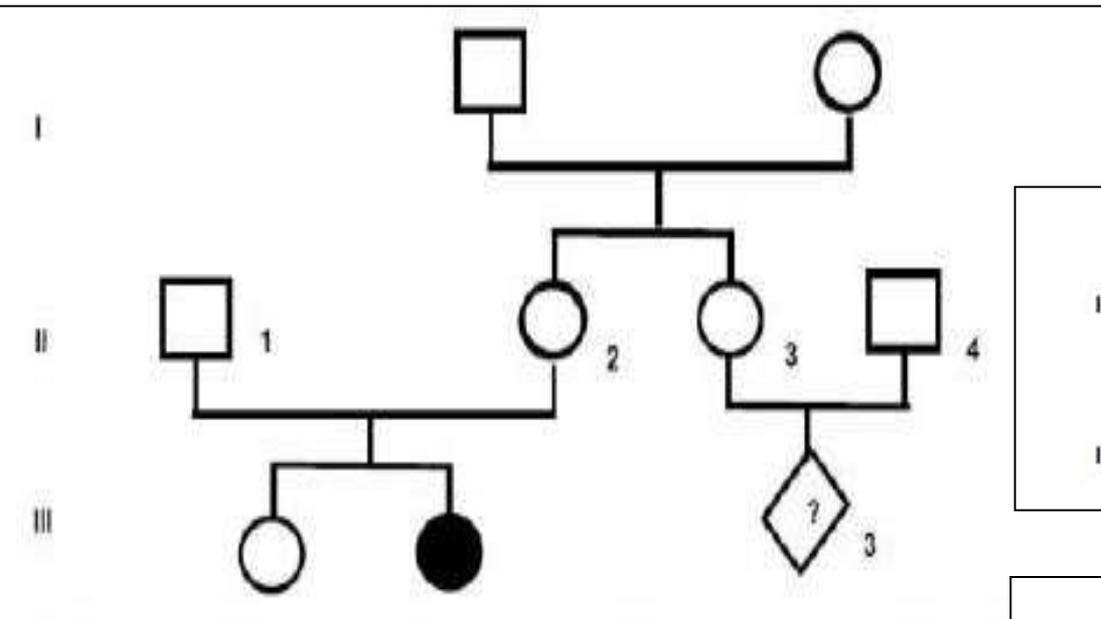
I-



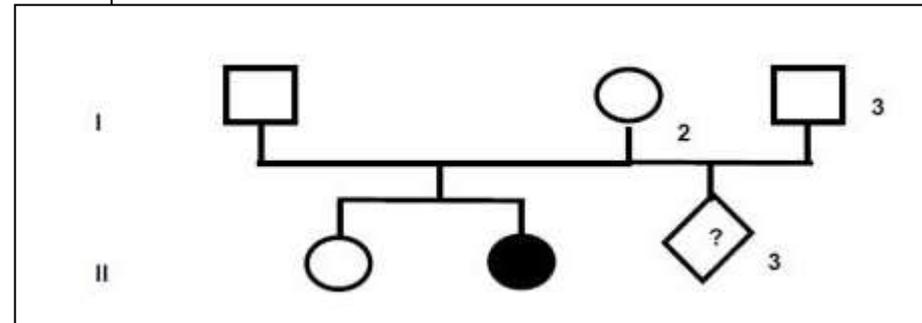
? Probabilité d'être malade  
(1 malade sur 10000 dans la  
population générale)

**II-** A- Un couple (II3 et II4) vient vous voir et vous demande le risque que leur enfant soit atteint de mucoviscidose sachant que la mère de ce couple a une sœur qui a une fille malade.

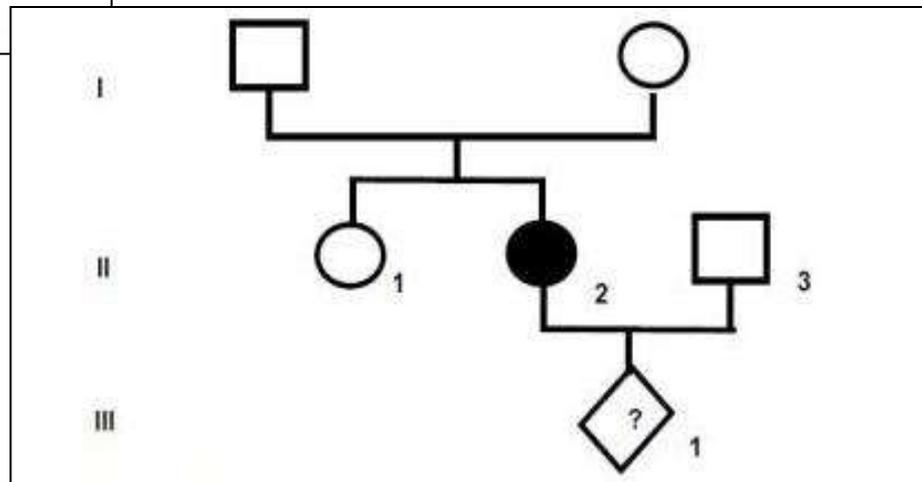
La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive de fréquence  $1/2000$



B- Pour le couple I2 et I3

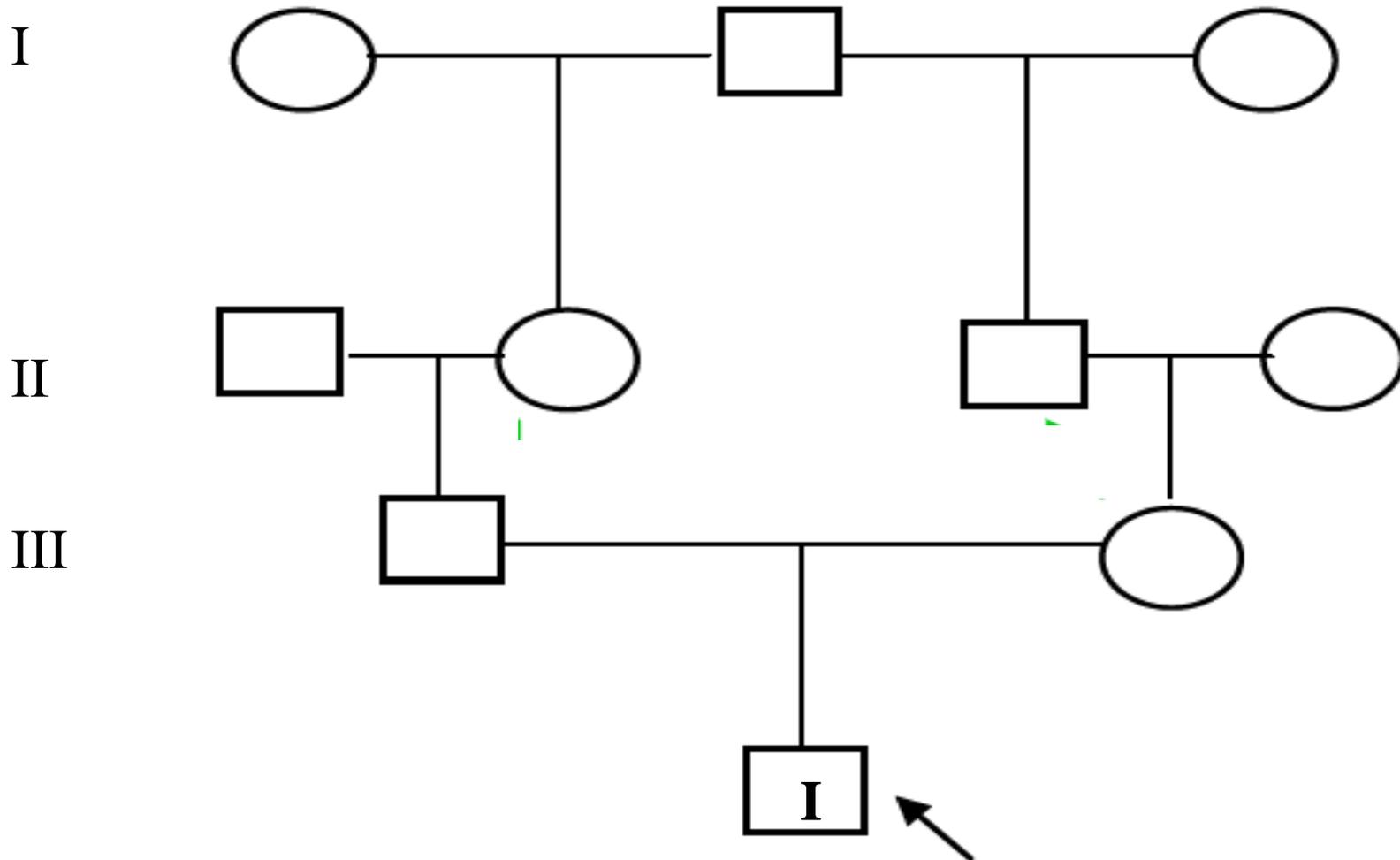


C- Même chose pour le couple II2 et II3



**III-** L'amyotrophie spinale infantile est une maladie récessive autosomique.

Quelle est la probabilité d'un individu **I** d'être affecté de la maladie sachant que la prévalence de la maladie est  $1/10.000$  ?



# 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

